Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
und Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophtalmology,
University of Miami/Fla.

---

# Der Einfluß der Narkosetiefe auf das Entladungsmuster retinaler Neurone

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael H. Foerster

aus Windsbach

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0066

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
und Bascom Palmer Eye Institute, Department of Ophtalmology,
University of Miami/Fla.

---

# Der Einfluß der Narkosetiefe auf das Entladungsmuster retinaler Neurone

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael H. Foerster

aus Windsbach

Referent: Professor Dr. med. Otto-Joachim Grüsser
Korreferent: Professor Dr. med. Stanislaw K. Kubicki

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. 3. 1971

Die Untersuchungen wurden mit teilweiser Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gr 161), des National Institute of Health Grant NB-07575 und einem Grant der Fight For Sight Inc. (G-371) durchgeführt. Herrn Prof.Dr. O.-J. Grüsser danke ich für die Stellung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis


| | Seite |
|---|---|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Fragestellung | 3 |
| 3. Methodik | 4 |
| 3.1. Präparation | 5 |
| 3.2. Registrierung | 5 |
| 3.3. Reizung | 6 |
| 3.3.1. Räumliche Charakteristik der Reize | 7 |
| 3.3.2. Temporale Charakteristik der Reize | 7 |
| 3.4. Barbituratapplikation | 7 |
| 3.5. Datenaufnahme und Datenverarbeitung | 8 |
| 4. Ergebnisse | 11 |
| 4.1. Die Spontanaktivität von on- oder off-Zentrum-Neuronen bei konstanter Hintergrundbeleuchtung | 11 |
| 4.2. Die Reaktion auf Lichtreize steigender Leuchtdichte | 27 |
| 4.3. Der Einfluss der Winkelgrösse der Lichtreize auf die neuronale Reaktion | 33 |
| 4.3.1. Reizung mit diffusem Licht | 34 |
| 4.3.2. Reizung mit kleinen Lichtpunkten | 36 |
| 4.4. Der Einfluss der zeitlichen Frequenz der Sinuslichtreize auf die neuronale Reaktion | 45 |
| 4.5. Simultankontrasteffekte einer Hell-Dunkel-Grenze | 51 |
| 4.6. Die Interaktion von Reizungen im RF-Zentrum und in der RF-Peripherie | 53 |
| 4.7. Die Impulsantwort retinaler Neurone auf kurze Lichtblitze | 55 |
| 5. Diskussion | 59 |
| 5.1. Die Wirkung von Barbituraten auf erregbare Strukturen | 59 |
| 5.2. Zusammenhang zwischen Barbituratwirkung und Verteilung von Barbituraten in die verschiedenen Körperkompartimente | 66 |
| 5.3. Analyse der neuronalen Reaktion | 69 |
| 6. Zusammenfassung | 76 |
| 7. Literaturverzeichnis | 78 |

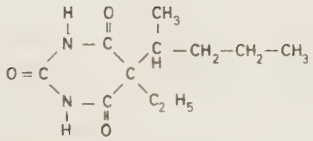
## 1. Einleitung

1864 synthetisierte Adolf von Baeyer in Gent aus Malonsäure und Harnstoff eine Substanz, die den Namen Barbitursäure erhielt. Als starke Säure dissoziiert diese Substanz sehr leicht. In undissoziierter Form hat sie dosisabhängig eine sedierende, hypnotische oder narkotische Wirkung. Eine starke Abnahme der Dissoziation wird erreicht, wenn die Resonanz des Pyrimidinrings (Abb. 1 A) reduziert wird.

A

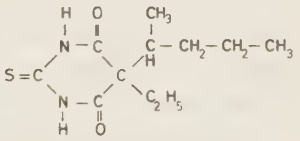
BARBITURSÄURE

B



5 - aethyl - 5 - (1methyl - butyl) - barbitursäure

PENTOBARBITAL



5 - aethyl - 5 - (1methyl - butyl) - 2 - thio - barbitursäure

THIOBARBITAL

Dies wird z.B. durch Substitution der Wasserstoffatome an C 5 erreicht. Das erste Hypnotikom dieser Reihe, die mit zwei Äthylgruppen substituierte Barbitursäure, wurde von Fischer und Mering 1903 als Veronal in die Medizin eingeführt.

In unseren Versuchen benutzten wir Pentobarbital (Narcoren und Nembutal), in dem die beiden Wasserstoffatome von C 5

durch eine Äthyl- und eine 1-Methyl-butyl-gruppe ersetzt sind und in 3 Versuchen Thiopental (Trapanal), in dem die beiden Wasserstoffatome an C5 durch eine Äthyl- und eine Pentyl-gruppe und ausserdem der Sauerstoff von C2 durch ein Schwefelatom substituiert wurden (Abb. 1 B).

Die Wirkung der Barbiturate auf das Nervensystem lässt sich bisher nicht mit Hilfe einer einheitlichen Theorie deuten. Es ist unklar, ob der sedierende, hypnotische oder narkotische Effekt von Barbituraten durch eine Wirkung auf synaptische Transmitter, auf die prä- oder postsynaptische Membran, auf Enzyme bei der Transmitterproduktion oder beim Transmitterabbau, auf den Energiestoffwechsel der Nerven- oder Gliazelle, auf die Änderung der Entladungsschwelle für Aktionspotentiale der Nervenzelle, auf eine selektive Förderung der inhibitorischen Prozesse o.a. zurückzuführen ist.

Die in Kapitel 5.1. dargestellten Untersuchungen anderer Autoren über die Barbituratwirkung am Nervensystem beziehen sich entweder auf Studien der Wirkung an der Membran von Nervenzellen und Nervenfasern oder betreffen infolge der komplexen mannigfachen Verbindungen innerhalb des zentralen Nervensystems die Reaktion des ganzen Gehirns oder wenigstens eines grossen Teils auf Barbiturate.

Da die Netzhaut ein neuronales System aus 5 verschiedenen Klassen von Neuronen (Rezeptoren, Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrinezellen, Ganglienzellen) und verhältnismässig einheitlich organisierter Glia (Müller'sche Stützzellen) ist, eine efferente Kontrolle der Erregbarkeit der Elemente der Netzhaut entweder fehlt oder geringfügig ist (zumindestens für die hier beschriebenen Barbituratеffekte ohne Bedeutung ist), sollen die im Folgenden dargestellten Befunde als Modell der Barbituratwirkung an einem umschriebenen Neuronensystem verstanden werden.

## 2. Fragestellung

In dieser Arbeit werden die Reaktionen von on- und off-Zentrum-Neuronen aus der Ganglienzellschicht der Netzhaut der Katze dargestellt, wobei zur Lichtreizung meist sinusförmig in der Zeit modulierte Reizmuster (0.9-45 Hz), gelegentlich auch rechteckige Lichtreize benutzt wurden. Die on-Zentrum- und off-Zentrum Ganglienzellen der Netzhaut haben ein rezeptives Feld (RF), in dem Feldzentrum und Feldperipherie antagonistisch organisiert sind. Bei den on-Zentrum-Neuronen bewirkt ein Lichtreiz, der in das rezeptive Feldzentrum projiziert wird, eine Aktivierung, "Licht aus" eine Hemmung. Ein Lichtreiz in der rezeptiven Feldperipherie wirkt hemmend, "Licht aus" dagegen aktivierend. Die meist ebenfalls konzentrisch organisierten rezeptiven Felder der off-Zentrum-Neurone verhalten sich gerade umgekehrt. Diese funktionelle Organisation der rezeptiven Felder (KUFFLER 1953) ist durch neuronale Konvergenz und Divergenz und eine entsprechende Verschaltung der vertikalen und horizontalen Elemente (Horizontalzellen und Amakrinezellen in der Retina), sowie durch eine ungleiche Verteilung hemmender und erregender Einflüsse von der rezeptiven Feldperipherie und im rezeptiven Feldzentrum bedingt. Die inhibitorischen Prozesse im RF sind sowohl postsynaptischer (subtraktiver) als auch präsynaptischer (multiplikativer) Art. Die räumliche Organisation der rezeptiven Felder erlaubt es, Reize zu applizieren, bei denen Inhibition oder bei denen Exzitation überwiegen. Dies macht die Netzhaut besonders dazu geeignet, eventuelle selektive Einflüsse auf inhibitorische Prozesse festzustellen.

Folgende experimentelle Daten wurden unter Einfluss von Pentobarbital oder Thiobarbital durch Ableitung mit Mikroelektroden von Fasern des Tractus opticus.

1. Die Spontanaktivität der on-Zentrum- oder off-Zentrum-Neurone bei konstanter Hintergrundbeleuchtung niedriger Leuchtdichte.
2. Die Reaktion auf Lichtreize steigender Leuchtdichte ("Intensitätsfunktion").
3. Der Einfluss der Winkelgrösse der Lichtreize auf die neuronale Reaktion.
4. Der Einfluss der zeitlichen Frequenz der Sinuslichtreize auf die neuronale Reaktion.
5. Simultan-Kontrasteffekte einer Hell-Dunkel-Grenze.
6. Die Interaktion von Reizungen im RF-Zentrum und in der RF-Peripherie.
7. Die Impulsantwort retinaler Neurone auf kurze Lichtblitze.

Für alle eben aufgeführten Experimente lagen ausführliche Resultate an Katzen in mittlerer Barbituratnarkose vor, die im Rahmen anderer Experimente in der Neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts zwischen 1963 und 1969 erhoben wurden. Es konnte daher in den Untersuchungen dieser genannten Beziehungen zwischen neuronaler Aktivierung und Lichtreizung sehr gezielt vorgegangen werden.

## 3. Methodik

Die Experimente wurden an 40 erwachsenen männlichen und weiblichen Katzen (2,4 - 4 kg) ausgeführt. An einem Teil der Tiere wurden, bevor sie in den Barbituratversuchen benutzt wurden, Mikroelektrodenuntersuchungen retinaler Neurone über eine Zeit von 10 - 35 Stunden vorgenommen.

3.1. Präparation

In Äthernarkose führten wir an 4 Tieren eine cerveau-isolé-Präparation und an 11 Tieren eine encéphale-isolé-Präparation durch, wie sie erstmals von Bremer bei seinen Schlafversuchen von Katzen beschrieben wurde. Die übrigen Tiere wurden in Pentobarbitalnarkose (35 mg/kg) operiert. Nach Durchführung einer Tracheotomie legten wir je einen Polyvinylkatheter in die Vena und Arteria femoralis. Der arterielle Katheter wurde bis in die untere Aorta vorgeschoben. Wir eröffneten den Schädel nach Abtragung der Mm. temporales oberhalb der Parietotemporalregion auf einer Seite. Die Dura wurde an der Trepanationsstelle (3/4 cm Ø) lappenförmig zurückgeschlagen. Die Augenlider hielten wir durch an den Lidern und der Membrana nictitans befestigte Fäden offen. Um das Austrocknen der Cornea zu vermeiden, setzten wir Kontaktlinsen (Parson's Optical Instruments, San Francisco) ein. Zur Engstellung der Pupillen diente Prostigmin und zur Dilatation Atropin. Mit Xylocain 1 % setzten wir eine Lokalanaesthesie im Bereich der Zweige des Nervus trigeminus.

Anschliessend wurden die Tiere in einen stereotaktischen Apparat eingespannt, so dass beide Augen ein freies Blickfeld hatten. Die Refraktion beider Augen bestimmten wir mit Hilfe eines Skiaskopes und um den Beobachtungsschirm auf der Retina scharf abzubilden, korrigierten wir mit Linsen. Das stereotaktische Instrument war auf einem 200 kg schweren Tisch befestigt.

3.2. Registrierung

Wolfram-Mikroelektroden (Hubel 1957) mit einem Spitzendurchmesser von weniger als 1 $\mu$ dienten zur Registrierung von Aktionspotentialen einzelner Nervenfasern des Tractus opticus. Das Einführen der Mikroelektroden in das Gehirn geschah mit Hilfe des hydraulisch getriebenen Feintriebs am stereo-

taktischen Instrument. Ein Toennies-Kathodenfolger bzw. ein Tectronix 122 dienten als Vorverstärker, dessen Ausgang auf einen 2A/61 Differentialverstärker eines 565 Tectronix Dual-beam-oscilloscopes geleitet wurde. Auf dem zweiten Kanal wurden die Reize mitregistriert. Die Blutdruckmessung erfolgte in der unteren Aorta mit Hilfe eines Statham-Strain-Gauge (Typ P23 Db) und auf einem Schwarzer Physioscript Direktschreiber als Registriergerät. Die Apparatur konnte mit einem Quecksilbermanometer geeicht werden.

### 3.3. Reizung

Der Experimentiertisch befand sich in einem abgeschirmten, verdunkelten Raum. Das Versuchstier schaute mit einem Auge durch einen schwarzen Trichter auf einen in eine Wand eingebauten Schirm von 50 x 50 cm. Zumeist benutzten wir zur Reizung das Auge kontralateral zur Registrierseite. Das andere Auge war währenddessen mit einer schwarzen Klappe verdeckt. Die Entfernung zwischen Schirm und Auge betrug in der Mehrzahl der Experimente 55 cm. In den letzten 12 Versuchen lag die Entfernung bei 80 cm. Der Schirm bestand aus glattem, matten lichtdurchlässigen Material, das, wenn Licht von aussen auf den Schirm fiel, in guter Annäherung wie ein Lambertstrahler wirkte.
Zur Erzeugung der Lichtreize diente ein System von 3 optischen Bänken, deren Lichtquellen mit gleichstrombetriebenen Xenon- oder Jodlampen bestückt waren. Die Lichtreize, deren zeitliche und räumliche Eigenschaften verändert werden konnten, projizierten wir von aussen auf den Beobachtungsschirm. In der Mehrzahl der Experimente betrug die Leuchtdichte der weissen Reize zwischen 5 und 80 Apostilb. Die Hintergrundbeleuchtung des ganzen Schirms wurde zwischen 0,1 und 0,5 asb gehalten. Der allgemeine Adaptationszustand lag so im mesopischen Bereich, der eine Dunkeladaptation des untersuchten Auges verhinderte. Ausserdem trägt die Hintergrundbeleuchtung zur Kompensation von Streulicht bei.

3.3.

1. Räumliche Charakteristik der Reize

Unsere Versuchsanordnung bot 4 Möglichkeiten der räumlichen Lichtanordnung:

Diffuses weisses Licht mit abgestufter Leuchtdichte auf dem ganzen Schirm.

Eine Reihe von runden Lichtpunkten mit einem Durchmesser von 0,2 - 15 Grad. Da verschiedene Schirmabstände benutzt wurden, erfolgen Reizgrössenangaben in Graden, die die Blickwinkelgrösse der Katze angeben.

Einen Lichtpunkt von kontinuierlich variablem Durchmesser, der durch eine Irisblende im Lichtstrahl produziert wurde (0,3 - 8 Grad).

Helle oder dunkle Balken von unterschiedlicher Grösse gegen einen Kontrasthintergrund.

2. Temporale Charakteristik der Reize

Die Leuchtdichte der Lichtreize konnte rechteck- oder sinusförmig moduliert werden. Hierbei wird die Leuchtdichte jeweils als mittlere Leuchtdichte aus der maximalen und minimalen Leuchtdichte nach $(L_{max} + L_{min})/2$ in Apostilb (asb) angegeben. Ein elektromagnetischer Verschluss im Lichtstrahl, gesteuert durch einen Toenniesverstärker und einen Tectronix Pulse-and Wave-form Generator, produzierte die Rechteck - reize. Ihre Variationsbreite lag zwischen 5 und 5000 msec. Die sinusförmige Modulation (0,9 - 45 Hz) erfolgte durch 2 Polarisationsfilter, deren eines durch einen Motor mit stufenlosem Getriebe angetrieben war, während das zweite im Strahlengang feststand.

3.4. Barbituratapplikation

Die Untersuchung des Barbiturateffektes erfolgte frühestens 10 Stunden und normalerweise um 20 Stunden nach der ersten Gabe eines Anaesthetikums zur Operation. In der Zwischenzeit

waren die Tiere kurarisiert und künstlich beatmet. In den mit 35 mg/kg Pentobarbital i.p. anaesthesierten Tieren lag bei Beginn der Untersuchungen noch eine leichte Basisnarkose vor. Dies war bei den in Aethernarkose vorgenommenen cerveau- und encéphale-isolé-Präparationen nicht mehr der Fall. Zur Vermeidung von Augenbewegungen kurarisierten wir die Tiere mittels einzelner aufeinanderfolgender Injektionen oder einer von einer Infusionspumpe gesteuerten Dauerinfusion von d-Tubokurarin. Zunächst wurde nun ein zentral gelegenes Neuron aufgesucht und sein rezeptives Feldzentrum auf dem Schirm lokalisiert. Durch Testung mit verschiedenen Lichtmustern wurde die rezeptive Feldgrenze bestimmt und der Testreiz für die nachfolgende Untersuchung ausgewählt. Wir benutzten Einzeldosen von 5 - 20 mg Pentobarbital und markierten den Beginn und das Ende einer Injektion jeweils auf einem Tonbandkanal. Die Injektionen wurden in einem Abstand von 5 - 60 min. wiederholt. Nach Erreichen einer tiefen Narkose wurde in einigen Versuchen Eukraton (2-ß-äthyl-methyl-glutarimid) intravenös gegeben und der Effekt beobachtet.

### 3.5. Datenaufnahme und Datenverarbeitung

Die Aktionspotentiale von einzelnen Fasern des Tractus opticus wurden bis zu 6 Stunden lang aufgenommen. In einigen Experimenten registrierten wir Neurone in schneller Folge mit einer begrenzten Reihe von Reizen für 2 - 5 Minuten. Auf diese Weise konnte für statistische Zwecke ein grösseres Kollektiv von Neuronen gesammelt werden, wobei sich alle Einheiten in etwa derselben Narkosetiefe befanden. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der quantitativen Analyse von etwa 250 retinalen Neuronen. In den meisten Versuchen wurden die Daten durchgehend auf einem 4-Kanal Telefunken- oder Ampex-Tonbandgerät gespeichert. Von dort konnten sie dann mit verschiedenen Methoden aufgearbeitet

werden. Zusätzlich zu den Nervenzellentladungen wurden in einem Teil der Versuche standardisierte Rechteckimpulse auf das Band aufgenommen. Jede Neuronenentladung löste einen 0,5 msec langen Rechteckimpuls von 5 V Amplitude aus. Das hat sich bei der Computerauswertung sehr bewährt, da so eine exakte Kontrolle der auf dem Rechner ausgewerteten Impulse möglich ist. Zur Transformation der neuronalen Entladungen in Standardimpulse diente ein Tektronix-Pulse-Generator.

Auf einem Digitalrechner (Linc-8), der eine ausführliche quantitative Analyse ermöglichte, führten wir die Messung der Intervallhistogramme, der sequentiellen Analysen und der PST-Histogramme durch. Die mittlere Entladungsrate konnte mit einem elektronischen Zähler (Hartmann und Braun oder Hewlett und Packard) kontinuierlich für Perioden von 1 sec oder 10 sec ermittelt werden. Mit Hilfe eines weiteren elektronischen Zählers liess sich die mittlere Entladungsrate direkt auf dem Oszillographen darstellen.

Für die statistische Analyse der Änderung der neuronalen Spontanaktivität wurden verschiedene Methoden angewandt:

(i) Die mittlere Spontanaktivität gemessen in Entladungen pro Sekunde.

(ii) Intervallhistogramme. Dabei werden die innerhalb einer längeren Impulsserie vorkommenden Intervalle in eine endliche Zahl von Klassen (in unseren Daten zwischen zwei und zehn Millisekunden) eingeteilt (x-Achse) und die Häufigkeit der in einer Klasse vorkommenden Intervalle auf der y-Achse aufgetragen. Die Messung von Intervallhistogrammen ist nur sinnvoll, wenn das neuronale Netzwerk sich während der Messperiode in einem Gleichgewichtszustand befindet. Für unsere Messperioden wurde das Impulsmuster als stationär angenommen, wenn kein signifikanter Unterschied der Impulsrate während der ersten und zweiten Hälfte der Messperiode auftrat.

(iii) Die Erwartungsdichtefunktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem zufällig auftretenden Impuls ein weiterer Impuls nach einer gegebenen Zeit folgt. Synonym wird für die Erwartungsdichtefunktion auch der Begriff Autokorrelogramm benutzt (Rodieck 1967).

(iv) Die Verbundwahrscheinlichkeit (joint interval histogram). Dabei wird innerhalb einer Impulsfolge die Intervallänge eines Intervalls $T_k$ auf der Abszisse und die Intervalllänge eines Intervalls $T_{(k+1)}$ auf der Ordinate aufgetragen. Der lineare Korrelationskoeffizient zwischen den x- und y-Werten wird dann als Verbundwahrscheinlichkeit 1.Ordnung bezeichnet. Führt man diese Untersuchung für mehrere Ordnungen durch, so lassen sich sequentielle Abhängigkeiten feststellen.

Für die quantitative Bestimmung des Zeitverlaufs der momentanen Entladungsfrequenz bei reizabhängigen neuronalen Antworten wurden auf dem Digitalrechner Post-Stimulus-Time-Histogramme (PST-Histogramme) bestimmt. Dabei wird die Zeitachse in Abhängigkeit von einem bestimmten Reizpunkt in Klassen eingeteilt und die Zahl der innerhalb einer Klasse auftretenden Intervalle gemittelt über mehrere Reizperioden auf der y-Achse dargestellt.

Photographische Aufnahmen von allen registrierten Neuronen wurden mit einer Toennies Recordine-Kamera hergestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Die Spontanaktivität von on-Zentrum- oder off-Zentrum-Neuronen bei konstanter Hintergrundbelichtung.

Abb. 2 zeigt ein typisches Beispiel für den zeitlichen Verlauf der mittleren Spontanaktivität nach Injektion von einigen Dosen von Pentobarbital. In den Versuchen mit einer encéphale-isolé-Präparation stieg die mittlere Spontanaktivität nach einer Latenz von 6 - 10 sec vom Beginn der 1. Injektion (8,3 mg/kg Pentobarbital i.v.) für eine kurze Zeitdauer von nicht mehr als 50 sec an. Darauf folgte eine Depression der neuronalen Aktivität für die Dauer von 30 - 100 sec. Nach dieser Depressionsperiode stieg die neuronale Aktivität wieder schnell an und erreichte ein Gleichgewicht, das über dem vor der Injektion lag. Diese letztere Aktivierungsphase dauerte oft 20 - 30 min an. Dasselbe Verhalten zeigte sich bei den nachfolgenden Injektionen von jeweils 20 mg (8,3 mg/kg). Die initiale Aktivierungsperiode war allerdings nach der 2. und 3. Injektion kürzer und die darauffolgende Depressionsperiode länger. Ausserdem verlief die Erholungsphase langsamer. Die mittlere Entladungsrate während der Aktivierungsphase war im Vergleich zur 1. Injektion nach der 2. Injektion manchmal reduziert. Nachdem ein mittlerer Narkosegrad von 35 - 40 mg/kg Pentobarbital erreicht war, riefen weitere Injektionen von Barbiturat nach einer Latenz von 10 - 20 sec eine kurze initiale Aktivierung oder eine initiale Depression hervor. Nach einer solchen Aktivierungsphase fiel die mittlere Entladungsrate schnell ab und erholte sich nur langsam zu einem neuen Gleichgewichtszustand, der unter dem von vorausgehenden Injektionen lag. In 3 Tieren mit encéphale-isolé-Präparationen trat die kurze Aktivierungsphase nach Pentobarbitalinjektion nicht ein. Die erste Reaktion in diesen Neuronen war eine Depression der neuronalen Aktivität, die mit einem vorübergehendem Abfall des mittleren Blutdrucks verbunden war und deshalb als ein indirekter Effekt betrachtet werden muss.

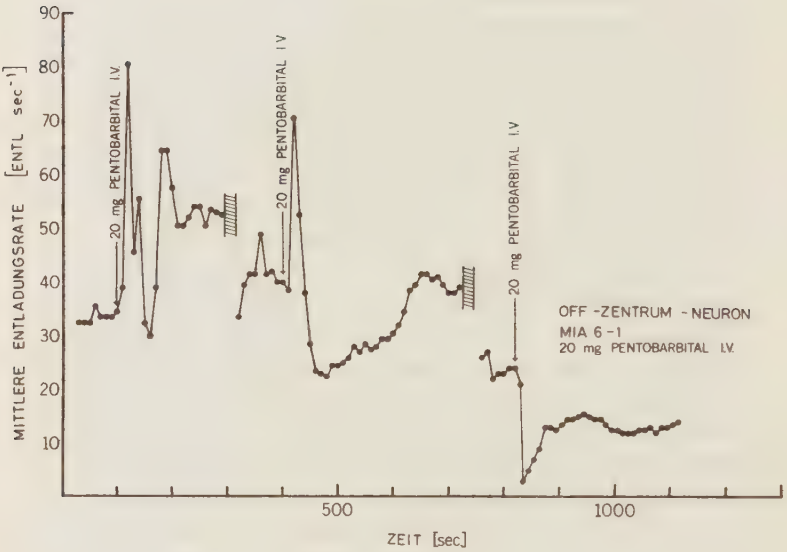
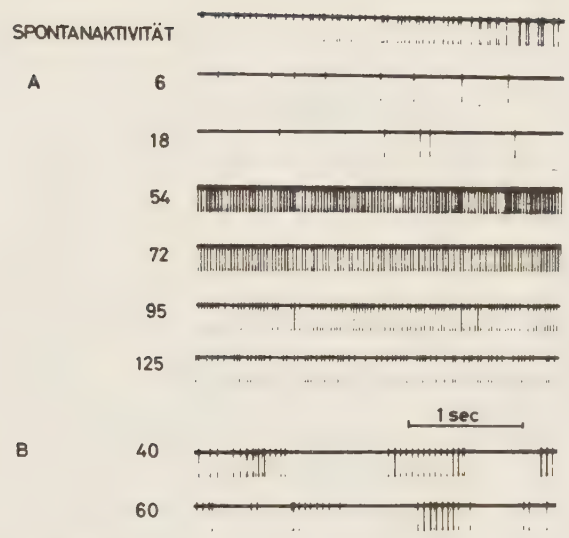



Abb. 2

Abhängigkeit der mittleren Entladungsrate von drei Injektionen von jeweils 8,3 mg/kg Pentobarbital in einem off-Zentrum-Neuron von einer encéphale-isolé-Präparation. Die Leuchtdichte betrug 52,7 abs. Die Pausen zwischen den einzelnen Injektionen betrugen 10 Minuten. Nach den beiden ersten Injektionen ist eine Aktivierungsperiode zu beobachten und das Niveau der mittleren Entladungsrate nach der Erholung von der Depressionsphase liegt über dem der Spontanaktivität. In der zweiten Pause nahm die mittlere Entladungsrate langsam ab und lag vor der dritten Injektion, die nur noch eine Depression verursachte, unter dem Niveau der Spontanaktivität ohne Narkose.




A: MIA 3-61
B: MIA 3-122

OFF- ZENTRUM - NEURONE
DIFFUSE BELEUCHTUNG 52,7 asb

Abb. 3 a

Originalregistrierung von zwei off-Zentrum-Neuronen einer encéphale-isolé-Präparation. Die Zahlen geben die Zeit nach einer Injektion an. Die initiale Depression in Neuron A ging mit einem Blutdruckabfall parallel, der sich aber innerhalb von 50 sec wieder stabilisierte.

Die neuronale Aktivität von Neuron B nach 54,2 mg/kg Pentobarbital erfolgte in Gruppen mit Pausen von 0,5 - 1 sec.

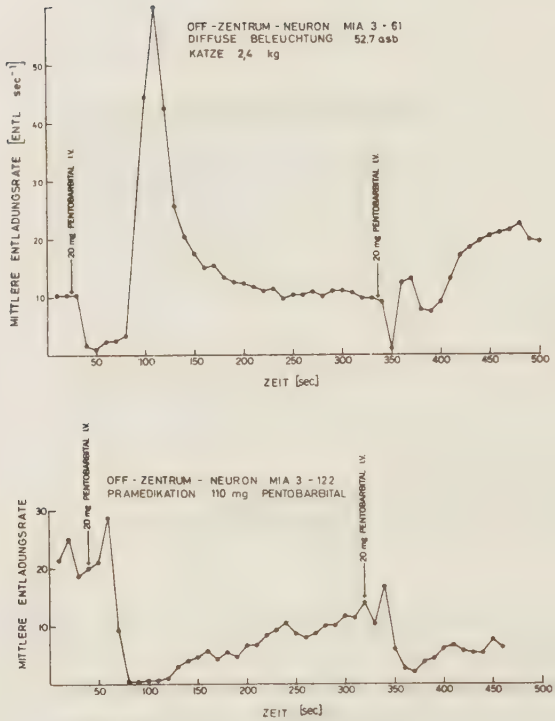



Abb. 3 b
Das Diagramm veranschaulicht den Zeitverlauf der neuronalen Aktivierung der in Abb. 3 a gezeigten Neurone.

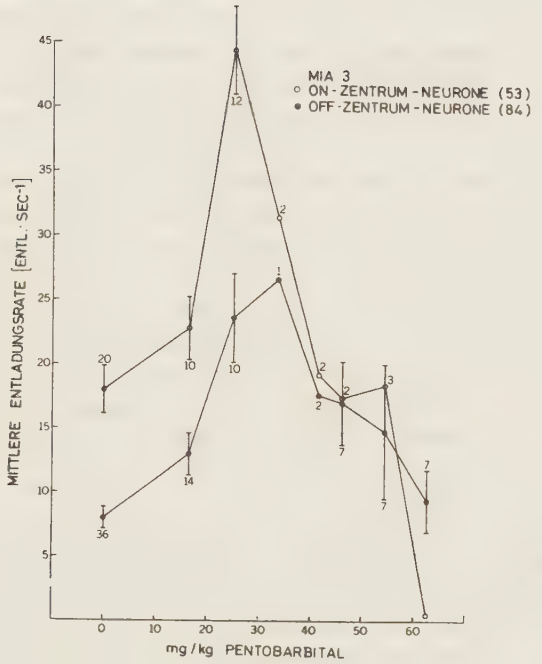



Abb. 4

Mittlere Entladungsrate von 137 Neuronen einer encéphale-isolé-Präparation in verschiedener Narkosetiefe. Die Leuchtdichte des diffus beleuchteten Schirms war 52,7 asb. Die Spontanaktivität von off-Zentrum-Neuronen ohne Narkose liegt erheblich tiefer als die der on-Zentrum-Neurone. Das Maximum der mittleren Entladungsrate wurde bei 25 - 30 mg/kg Pentobarbital erreicht. Zwischen den einzelnen Injektionen lag jeweils etwa eine Stunde.
Die vertikalen Balken geben die Standardabweichung an; die Zahlen an den Balken die in der jeweiligen Narkosetiefe untersuchte Anzahl von Neuronen.

In einem Tier mit encéphale-isolé-Präparation registrierten wir die Spontanaktivität eines Kollektivs von 137 retinalen Neuronen. Das Tier schaute mit beiden Augen auf einen Schirm von 60 x 60 Grad, der eine Leuchtdichte von 52,7 asb hatte. Mit Hilfe eines bewegten dunklen Balkens konnten die Neurone als on- oder off-Zentrum-Neurone klassifiziert werden (KUFFLER 1953). Die Retina wurde für 60 sec an diffuses Licht adaptiert und die mittlere Entladungsrate alle 10 sec mit Hilfe eines elektronischen Zählers bestimmt. Direkt nach dieser Periode wurde für 10 sec nochmals eine Messung durchgeführt. Dieser Wert liegt der statistischen Bearbeitung zu Grunde. Gleichzeitig wurden die Entladungen für weitere Analysen auf Band mitregistriert. Die Pentobarbitalinjektionen wurden alle 20 - 40 min wiederholt. Die Messung begann jeweils 3 - 5 min nach einer Injektion. Dieses Experiment verifizierte auf einer statistischen Grundlage die Beobachtungen, die vorher an einzelnen Neuronen über eine lange Zeit und in unterschiedlicher Narkosetiefe vorgenommen worden waren.

Die mittlere Entladungsrate von on-Zentrum-Neuronen war bei Adaptation der Retina an den unteren photopischen Bereich signifikant höher als die von off-Zentrum-Neuronen. Die mittlere Spontanfrequenz beider Typen von retinalen Neuronen war erhöht für leichte und mittlere Barbituratnarkose (20 - 35 mg/kg Pentobarbital), In tieferer Narkose (40 - 60 mg/kg) fiel die mittlere Entladungsrate wieder ab bis in den Bereich des nicht anaesthesierten Tieres. Mit Pentobarbitaldosen (höher als 60 mg/kg), die ohne artefizielle Respiration lethal waren, fiel die mittlere Spontanaktivität weiter ab (Abb. 3 u.4).

Neurone, die bei einer cerveau-isolé-Präparation untersucht wurden, hatten eine höhere Spontanaktivität als die von encéphale-isolé Katzen. Ob dies durch einen zentrifugalen Effekt auf die Retina bedingt ist, ist nicht

bekannt. Eine Injektion von 10 - 20 mg Pentobarbital liess die mittlere Spontanaktivität nach einer Latenz von 5 - 10 sec ansteigen. Diese Aktivierungsperiode dauerte 15 - 30 sec an. Die höchste mittlere Entladungsrate wurde innerhalb von 20 sec erreicht. Danach fiel die Entladungsrate mit einer Zeitkonstante von 10 - 20 sec beinahe exponentiell ab. Nach Durchlaufen des Minimums stieg die Entladungsrate wieder an und erreichte nach 1 - 2 min ein steady-state, das gewöhnlich tiefer lag, als die Entladungsrate vor der ersten Barbituratinjektion. Es bestand kein Unterschied in der neuronalen Aktivität, wenn an Stelle von Pentobarbital Thiobarbital benutzt wurde. Mit höheren Dosen wurde auch hier eine niedrigere Entladungsrate erreicht und die Aktivierungsperiode nach einer Injektion wurde schwächer, während die Depressionsperioden ausgeprägter auftraten. Wie bei den encéphale-isolé-Präparationen hörten die Neurone manchmal für Minuten ganz auf zu entladen (Abb. 5).

Bei den Tieren, die zur Operation mit 35 mg/kg Pentobarbital 10 - 30 Stunden vor der Applikation von zusätzlichen Barbituratinjektionen (3 - 10 mg/kg) anaesthesiert worden waren, führten die Injektionen zu einem kurzen Ansteigen der mittleren Entladungsrate, das 20 - 60 sec andauerte. Danach fiel die neuronale Entladung stark ab, bis zu einem Punkt, von dem eine langsame Erholung einsetzte. Diese Neurone verhielten sich also ähnlich wie Neurone von encéphale-isolé-Präparationen in mittlerer Narkosetiefe.

Nicht nur die mittlere Entladungsrate, sondern auch das Entladungsmuster d.h. die zeitliche Verteilung der Impulsintervalle wird unter dem Einfluss von Barbiturat verändert. In mittlerer Narkosetiefe oder während der initialen Aktivierungsperiode nach Pentobarbitalinjektionen trat eine schnelle Gruppierung ("fast bursting") von neuronalen Entladungen auf (Abb. 3b und Abb. 5).

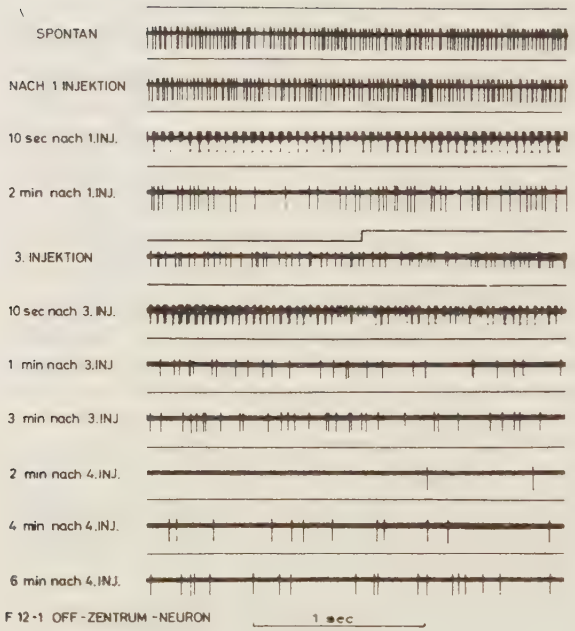



Abb. 5

Originalregistrierung eines off-Zentrum-Neurons einer cerveau-isolé-Präparation. Die Retina ist an 0.01 asb adaptiert.

Nach der ersten, zweiten und dritten Injektion liessen sich in den Aktivierungsperioden "bursts" von zwei bis fünf Impulsen beobachten. In jeder Injektion wurden 8,3 mg/kg Pentobarbital injiziert.

Zwei bis acht Entladungen kommen gruppiert vor, getrennt von 30 - 50 msec langen Pausen. In tieferer Narkose (40 mg/kg oder mehr) stellte sich in manchen Neuronen eine langsamere rhythmische Aktivität ein und Gruppen von 5 - 25 Entladungen mit eingeschalteten Pausen von 0,5 - 2 sec entstanden. In drei Präparationen fanden sich rhythmische Entladungen. Nach den Messungen, die wir in Miami machten, verschob sich der Rhythmus mit dem Herzschlag. Diese Periodizität war mit Sicherheit nicht durch eine lokale Pulsation an der Registrierstelle bedingt, da sie unabhängig von der Distanz der Mikroelektrodenspitze von dem untersuchten Neuron war und die Entladungen die gleiche Amplitude behielten. In tiefer Narkose (über 60 mg/kg) hatten die Neuronentladungen eine noch langsamere Periodizität (Abb. 3b Neuron B). Alle 2 - 3 sec war eine Gruppe von Entladungen zu sehen. Gelegentliche simultane Registrierung von verschiedenen Neuronen mit derselben Mikroelektrode zeigten, dass während dieser langsamen Änderung der neuronalen Entladungsrate die Entladungen von verschiedenen retinalen Neuronen synchronisiert waren.

Mit Hilfe des Intervallhistogramms lässt sich eine quantitativen Analyse des Impulsmusters der neuronalen Spontanaktivität durchführen. Abb. 6a zeigt die Daten, die mit aufeinander folgenden Injektionen von einem off-Zentrum-Neuron gewonnen wurden. Der Adaptationszustand der Retina lag bei 0,01 asb. Vor der Applikation von Barbiturat hatte das Neuron eine bimodale Intervallverteilung mit Maxima bei 5 und 24 msec. Während der Aktivierungsperiode nach einer Injektion (Abb. 6a B, E) verstärkte sich das erste Maximum erheblich und das zweite Maximum verschob sich nach 32 msec. In tieferer Narkose schliesslich verkleinerte sich das erste Maximum bis das Intervallhistogramm nur noch eine monomodale Verteilung

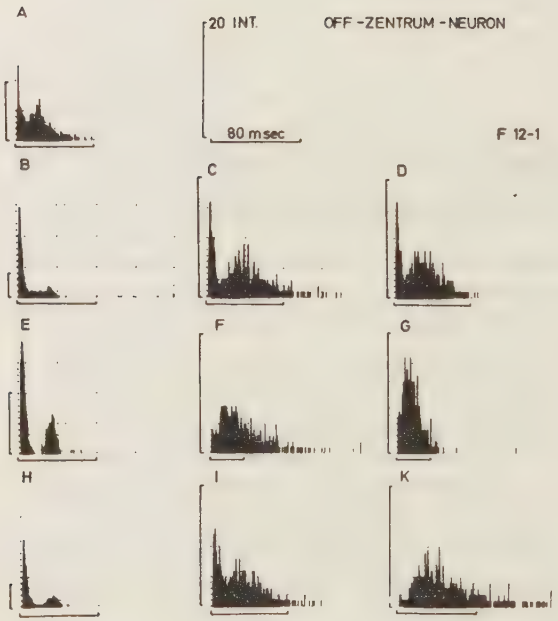



Abb. 6a

Intervallhistogramme des off-Zentrum-Neurons in Abb. 5. Es sind jeweils 512 Intervalle ausgewertet. Die Klassenbreite beträgt 2 msec. Die Markierungen an der Ordinate geben jeweils 20 Intervalle, an der Abszisse jeweils 80 msec an.

A: ohne Narkose
B: 10 sec nach 1. Injektion
C: 43 sec nach 1. Inj.
D: 84 sec nach 1. Inj.
E: 18 sec nach 2. Inj.
F: 61 sec nach 2. Inj.
G: 195 sec nach 2. Inj.
H: 10 sec nach 3. Inj.
I: 27 sec nach 3. Inj.
K: 310 sec nach 3. Inj.

aufweist (Abb. 6a K). Dies Beispiel zeigt deutlich, dass die Narkosetiefe die Intervallverteilung beeinflusst. Während den auf Injektionen folgenden Aktivierungsperioden treten die multimodalen Verteilungseigenschaften betont auf, wohingegen in den Depressionsphasen der mittleren Entladungsrate in tieferer Narkose die bimodale Verteilung unterdrückt wird. Dies geht auch aus den in Abb. 6b gezeigten Auswertungen hervor. Hier sind Intervallhistogramme, Erwartungsdichtefunktion und Verbundwahrscheinlichkeit für jeweils gleiche Zeiten aufgetragen. In den Aktivierungsphasen nach einer Injektion sieht man, dass die Erwartungsdichte ausgeprägt oszilliert. In jedem Bild sind 1023 Intervalle ausgewertet. In den Depressionsphasen dagegen ist die Erwartungsdichte völlig zufällig. Der gleiche Befund geht auch aus der Berechnung der Verbundwahrscheinlichkeit hervor. In den Aktivierungsperioden nach einer Injektion treten für das Intervall (k) und (k+1) vorwiegend 2 Typen von aufeinanderfolgenden Intervallen auf, die den Maximalwerten im Intervallhistogramm während der Aktivierungsperioden bei 5 msec und 32 msec entsprechen. Da die Verbundintervallhistogramme höherer Ordnung in den Aktivierungsperioden völlig dem Verbundintervallhistogramm erster Ordnung entsprechen, lässt sich schliessen, dass keine weiteren sequentiellen Abhängigkeiten vorliegen. In tiefer Narkose findet sich entsprechend der monomodalen Verteilung des Intervallhistogramms keine Abhängigkeit des Intervalls $_{k}$ und des Intervalls $_{k+1}$.

In den Intervallhistogrammen von encéphale-isolé-Präparationen traten vor Injektionen von Barbiturat bi- oder trimodale Verteilungen auf. Während der Aktivierungsperioden nach einer Injektion wurden bis zu 6 Maxima beobachtet. Die Daten des off-Zentrums-Neurons in Abb. 7a zeigen die Änderung der Intervallverteilung und der Erwartungsdichte nach einer niedrigen Dosis von Pentobarbital.

F 12 OFF - ZENTRUM - NEURON
A INTERVALLHISTOGRAMM
B ERWARTUNGSDICHTE
C VERBUNDWAHRSCHEINLICHKEIT FUR T1, T2

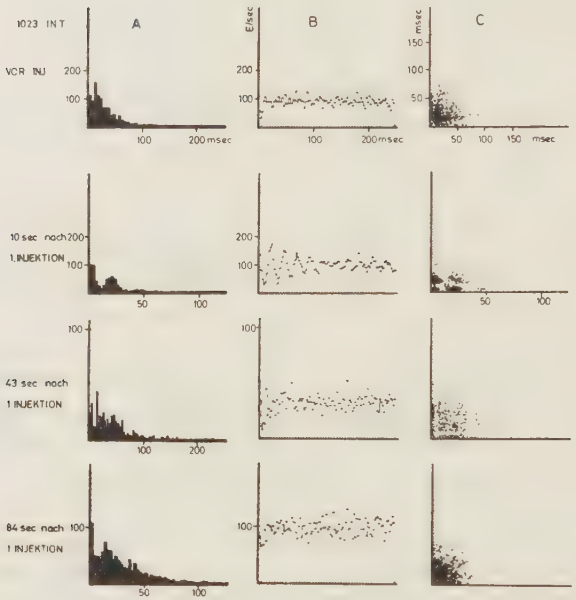



Abb. $6b_1$

In Reihe A, B und C sind Intervallhistogramme, Erwartungsdichtefunktion und Verbundwahrscheinlichkeit erster Ordnung des Neurons aus Abb. 5 nebeneinander aufgetragen. Es wurden jeweils 1023 Intervalle ausgewertet. Die Klassenbreite beträgt 5 msec. Weitere Erläuterungen im Text.

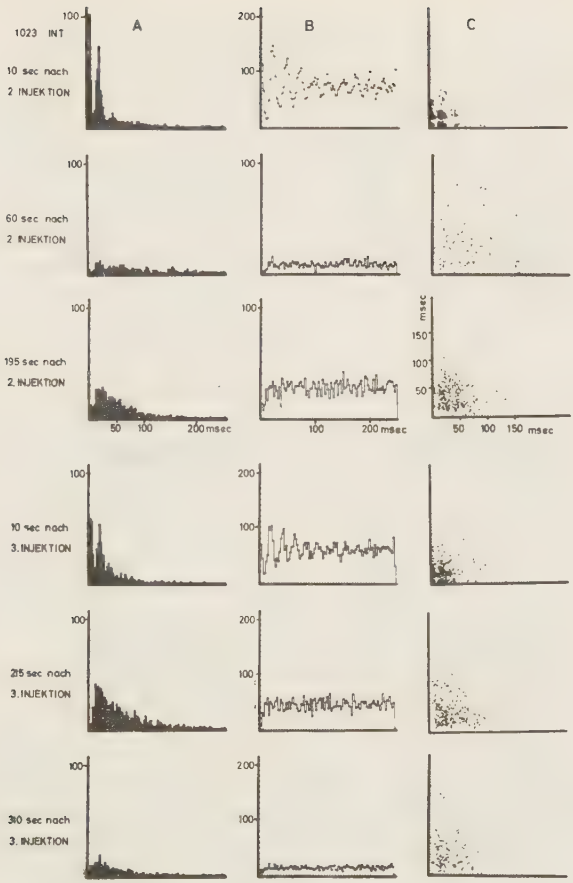



Abb. $6b_2$ siehe vorhergehende Seite

Vor Injektion war das Intervallhistogramm trimodal. Sofort nach der 1. Injektion zeigte dieses Neuron eine Depression der neuronalen Aktivität für die Dauer von 40 sec. Während dieser Zeit fiel die Entladungsrate von 10 auf 2 Entladungen /sec ab. Eine starke Aktivierung setzte 50 sec nach Injektion ein, wobei die mittlere Entladungsrate auf ungefähr 60 Entladungen/sec anstieg. Ungefähr 250 sec nach Injektion entsprach die mittlere Entladungsrate wieder der vor Injektion und das Intervallhistogramm kehrte zu einer trimodalen Verteilung zurück.
Die Erwartungsdichte oszillierte vor der Injektion von 6,7 mg/kg Pentobarbital regelmässig und mit einer leichten Dämpfung. Während der initialen Depressionsphase in diesem Neuron wurden die Oszillationen unregelmässig und rasch gedämpft, während sich in der Aktivierungsperiode die Oszillationen wieder stark ausprägten. Mit dem Verschwinden der Seitenmaxima im Intervallhistogramm erholte sich auch die Erwartungsdichte wieder und hatte etwa 250 sec nach Injektion den Ausgangszustand vor der Injektion erreicht. Abb. 7b zeigt die Intervallverteilung und die Erwartungsdichte für ein on-Zentrum-Neuron in tiefer Narkose. Vor zusätzlicher Barbituratinjektion war die Intervallverteilung trimodal und oszillierte stark mit einer schwachen Dämpfung. Nach einer weiteren Injektion hatte sich das Maximum im Intervallhistogramm nach 18 msec verschoben und die Erwartungsdichte wurde jetzt rasch gedämpft d.h. die grosse Regelmässigkeit der neuronalen Antwort war nicht mehr vorhanden.

Diese Beispiele zeigen, dass Barbiturat in leichter Narkose die Spontanaktivität der retinalen Neurone verstärkt und ebenso die Neuronentladungen im Verhältnis zum Entladungsverhalten in encéphale-isolé-Präparationen ohne Narkose regelmässiger macht.

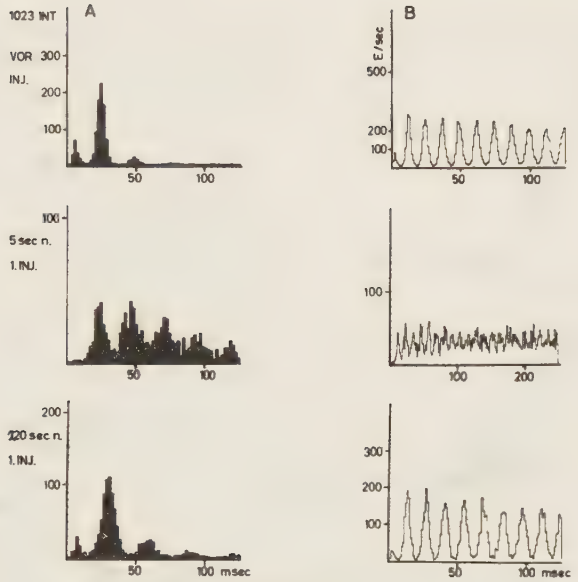
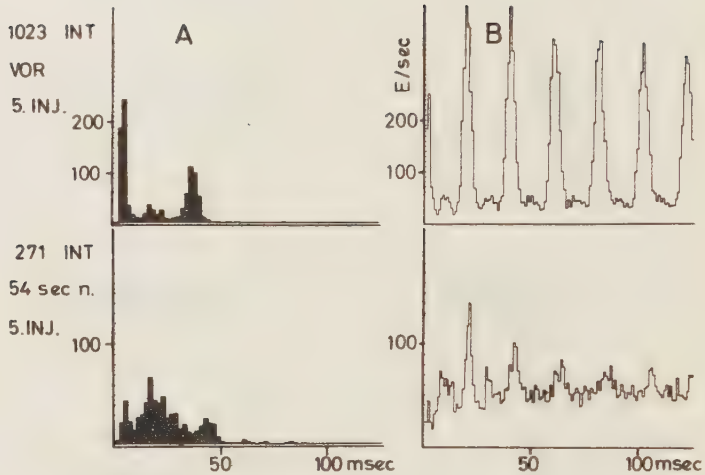



Abb. 7a

Intervallverteilung (A) und Erwartungsdichtefunktion (B) eines off-Zentrum-Neurons einer encéphale-isolé-Präparation. Die Klassenbreite beträgt 2 msec bei Auswertung von je 1023 Intervallen.

In der initialen Depressionsphase 5 sec nach der 1. Injektion findet sich eine multimodale Intervallverteilung mit vollständiger Unterdrückung des ersten Gipfels bei 6 msec. Die Erwartungsdichtefunktion ist nach anfänglichen geringgradigen Oszillationen völlig zufällig. In der Erholungsphase (unterste Reihe) sehen Intervallverteilung und Erwartungsdichtefunktion ähnlich wie ohne Narkose aus. Allerdings ist die multimodale Verteilung deutlicher ausgeprägt.




MIA 3 ON-ZENTRUM-NEURON 108

Abb. 7b

Intervallverteilung (A) und Erwartungsdichtefunktion (B) eines on-Zentrum-Neurons in tieferer Narkose (45,8 mg/kg Pentobarbital) aus dem gleichen Versuch wie Abb. 7a. Klassenbreite 2 msec; obere Reihe 1023 Intervalle; untere Reihe 271 Intervalle. Vor einer weiteren Injektion von 8,3 mg/kg ist die Intervallverteilung trimodal mit einem Maximum im ersten Gipfel bei 6 msec. Die Erwartungsdichte oszilliert regelmässig und mit schwacher Dämpfung. Nach der Injektion liegt das Maximum der Intervallverteilung bei 18 msec und die Erwartungsdichtefunktion ist jetzt stark gedämpft.

## 4.2. Die Reaktion auf Lichtreize steigender Leuchtdichte ("Intensitätsfunktion")

Das Verhältnis zwischen Reizleuchtdichte (Maximum des Sinuslichts) und der mittleren Entladungsrate lässt sich mit einer logarithmischen Funktion beschreiben

$$R = k \times \log I/I_s + C \quad \left[\text{Entladungen} \times \sec^{-1}\right] \quad (1)$$

für R = mittlere Entladungsrate

I = Reizleuchtdichte

$I_s$ = Leuchtdichte des Schwellenwertes

k = multiplikative Konstante

C = additive Konstante

Wohlzogen zeigte als erster, dass die Intensitätsfunktion des Elektroretinogramms von der Narkosetiefe abhängt. Die von höheren Lichtintensitäten hervorgerufenen ERG-Wellenwurden durch die Barbituratnarkose verstärkt, während bei niederen Lichtintensitäten ein umgekehrtes Verhalten vorlag. Die Steigung des Verhältnisses von dem Logarithmus der Leuchtdichte und der Amplitude der ERG-Wellen wurde so steiler mit ansteigender Narkosetiefe (Danis 1956, Noell 1958). Die Änderung der Charakteristik der ERG-Antwort trat auch bei durchschnittenem Nervus opticus auf. Das bedeutet, dass der Barbituratеffekt unabhängig ist von zentralen Efferenzen, die vom Gehirn zum retinalen Netzwerk laufen. Das ERG ist jedoch ein sehr komplexes neuroelektrisches Phänomen, das aus der Antwort von mehreren Typen von Nervenzellen (Rezeptor-, Bipolar-, Horizontalzellen und wahrscheinlich auch Amakrinezellen) zusammengesetzt ist und daher von der räumlichen und zeitlichen Summation innerhalb des neuronalen Netzwerks ebenso wie durch Streulichteffekte im Auge beeinflusst wird.

Die Intensitätsfunktion wurde an 18 on-Zentrum-Neuronen und 16 off-Zentrum-Neuronen in unterschiedlicher Narkosetiefe

untersucht. Als Lichtreize dienten in diesen Versuchen Lichtpunkte von 1 Grad Durchmesser. Sie wurden ins rezeptive Feldzentrum von Neuronen projiziert, die innerhalb von 15 Grad um die Area centralis lagen. Die Sinusfrequenz war in allen Versuchen etwa 2,5 Hz. Abb. 10 zeigt die Antwort eines off-Zentrum-Neurons auf Reize unterschiedlicher Leuchtdichte in 3 verschiedenen Narkosezuständen. Es ergab sich, dass die Schwelle für Lichtreize niedriger Leuchtdichte mit steigender Narkosetiefe zunahm.

Die Steigung k in Gleichung 1 war nur insignifikant abhängig von der Messzeit (entweder zu- oder abnehmende Leuchtdichte). k hängt von der Grösse und der Frequenz des Reizes ab (Grüsser 1969). Daher blieben diese Parameter bei den Versuchen konstant. Die Konstante C änderte sich je nachdem, ob die Intensitätsfunktion mit Reizen zunehmender oder abnehmender Leuchtdichte gemessen wurde. Dadurch ergibt sich die in Abb. 8 dargestellte Hysterese. In Abb. 9 ist die Veränderung der Intensitätsfunktion in einem on-Zentrum-Neuron mit zunehmender Narkosetiefe dargestellt. Nach Injektion von 28,8 mg/kg Pentobarbital und einer Pause von 30 min ist die Veränderung der mittleren Entladungsrate so, dass sich die Intensitätsfunktion während der Pause auf den Zustand von etwa 20 mg/kg erholt. Die mittlere Steigung k der Intensitätsfunktion ändert sich also nur wenig, während die Konstante C mit zunehmender Narkosetiefe negativer wird.

Eine weitere Beobachtung zur Änderung der Intensitätsfunktion unter Barbiturateinfluss ist in der Abb. 10 mit der Aufzeichnung eines off-Zentrum-Neurons gezeigt. Hier änderte die Funktion nach einer Injektion sowohl ihren Verlauf als auch ihre Steigung. Während die mittlere Entladungsrate ohne Narkose mit stärkeren Lichtreizen

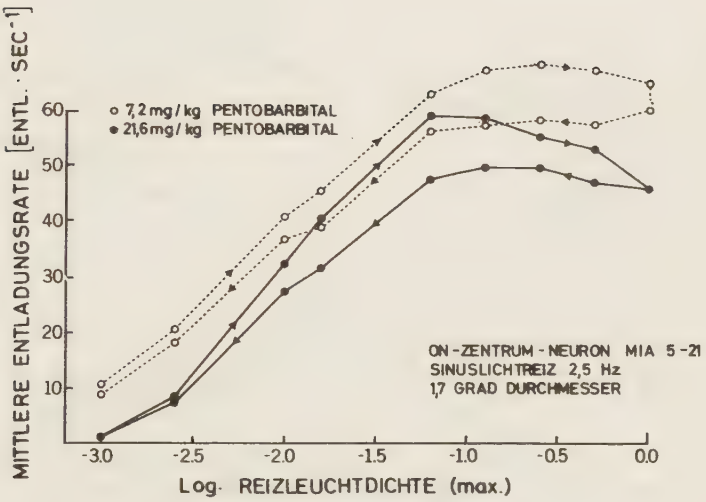



Abb. 8

Intensitätsfunktion eines on-Zentrum-Neurons in unterschiedlicher Narkosetiefe, gemessen mit zu- und abnehmender Lichtintensität (max 52,7 asb).

Man kann feststellen, dass sich die Steigung mit zu- oder abnehmender Leuchtdichte nur wenig ändert. Die Hysterese wird ausserdem von der Zeitfunktion der Narkose beeinflusst.

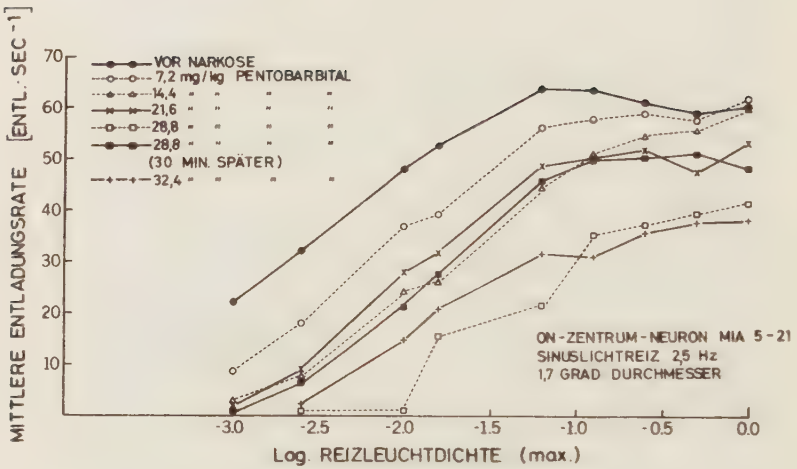



Abb. 9

Gleiches Neuron wie in Abb. 8. Es wurden lediglich Messungen mit abnehmender Leuchtdichte aufgetragen. Die Messung der mittleren Entladungsrate erfolgte jeweils 20 sec. nach dem Wechsel der Leuchtdichte. Zu beachten ist, dass das Neuron nach 28,8 mg/kg Pentobarbital und 30 min Wartezeit sich auf den Zustand von 21,6 mg/kg Pentobarbital erholte.

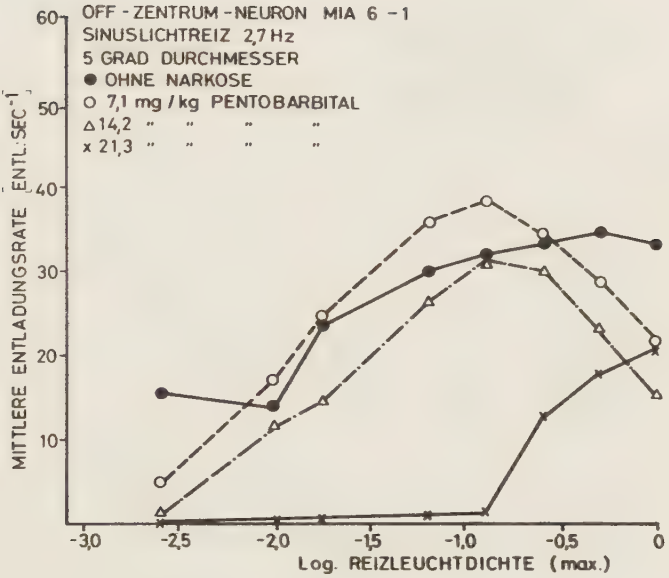



Abb. 10

Abhängigkeit der Intensitätsfunktion von der Narkosetiefe in einem off-Zentrum-Neuron gemessen mit einem Reiz von 5 Grad Durchmesser. Hier ist nicht nur das rezeptive Feldzentrum beleuchtet, sondern auch die rezeptive Feldperipherie. Man beachte die Änderung des Funktionsverlaufs in Narkose mit einem Maximum der mittleren Entladungsrate bei 1/10 der Leuchtdichte, die eine maximale Entladungsrate ohne Narkose hervorrief. Maximum der Reizleuchtdichte 52,7 asb.

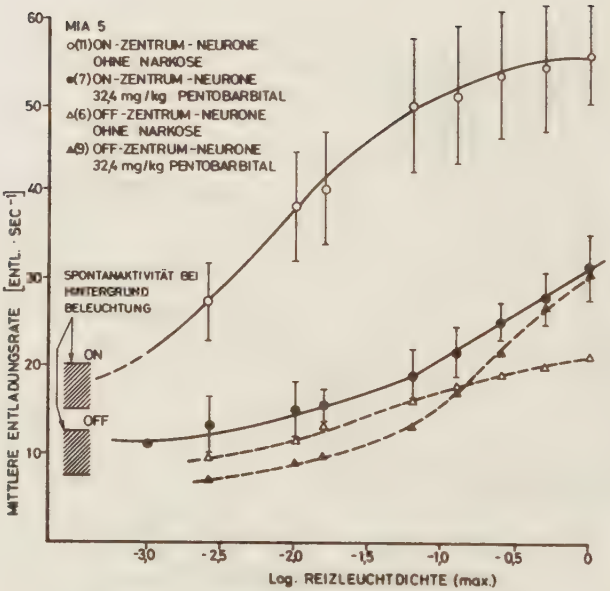



Abb. 11

Die Intensitätsfunktion für elf on-Zentrum-Neurone und sechs off-Zentrum-Neurone ohne Narkose und sieben on-Zentrum-Neurone und neun off-Zentrum-Neurone mit Narkose (32,4 mg/kg Pentobarbital). Der Sinuslichtreiz hatte 2,5 Hz, 3,5 Grad Durchmesser und 52,7 asb maximale Leuchtdichte. Die Hintergrundbeleuchtung lag bei 0,01 asb On- und off-Zentrum-Neurone zeigen für hohe Lichtintensität ein unterschiedliches Verhalten. Für die on-Zentrum-Neurone ist die Standardabweichung eingezeichnet.

anstieg, war das Maximum der mittleren Entladungsrate in leichter und mittlerer Narkose bei etwa 1/10 der höchsten benutzten Lichtintensität. Das weist darauf hin, dass bei diesen Versuchen der relative Inhibitionseffekt, der durch simultane Projektion des Lichtreizes in das rezeptive Feldzentrum und die rezeptive Feldperipherie verursacht wird, in leichter Narkose bei mittleren Leuchtdichten schwächer war als ohne Narkose. Bei diesem Tier zeigte die Schwelle der off-Antwort einen bemerkenswert steilen Anstieg bei 21 mg/kg Pentobarbital.

In Abb. 11 sind die Intensitätsfunktionen von 11 on-Zentrum-Neuronen und 6 off-Zentrum-Neuronen ohne Narkose den Intensitätsfunktionen von 7 on-Zentrum-Neuronen und 9 off-Zentrum-Neuronen nach Injektion von 32,4 mg/kg Pentobarbital gegenübergestellt. Die Funktionen zeigen für on- und off-Zentrum-Neurone ein unterschiedliches Verhalten. Die Narkose führte bei off-Zentrum-Neuronen bei höheren Leuchtdichten zu einem Ansteigen der neuronalen Aktivität. Bei on-Zentrum-Neuronen dagegen nahm die neuronale Antwort in Narkose über den gesamten Bereich der untersuchten Intensitäten ab. Betrachtet man die Antwort auf hohe Leuchtdichten, so sieht man, dass k in Gleichung 1 bei off-Zentrum-Neuronen eine stärkere Änderung als bei on-Zentrum-Neuronen erfährt. Dieser Wechsel von k ist möglicherweise durch ein unterschiedliches Verhalten der postinhibitorischen Exzitation in beiden Neuronentypen bedingt.

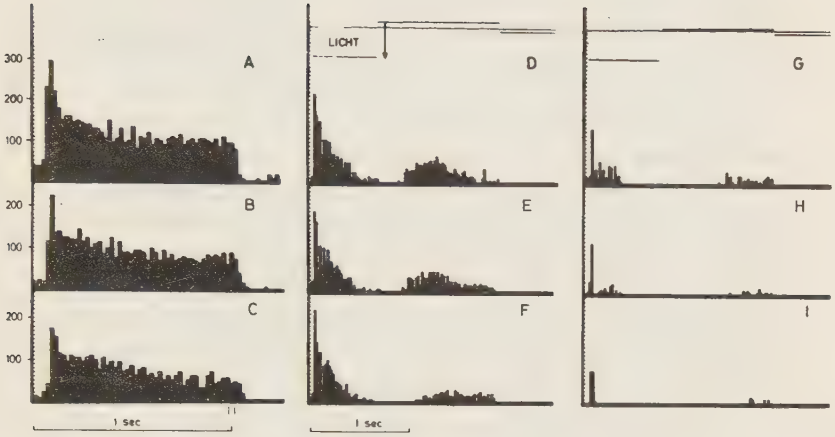
### 4.3. Der Einfluss der Winkelgrösse der Lichtreize auf die neuronale Reaktion

In diesem Abschnitt soll auf die Erregbarkeit von neuronalen Netzwerken durch visuelle Reize und ihre Abhängigkeit von der Narkosetiefe eingegangen werden. Dazu werden die Antworten von on- und off-Zentrum-Neuronen auf die

Beleuchtung des gesamten rezeptiven Feldes mit exzitatorischen und inhibitorischen Zonen oder des rezeptiven Feldzentrums allein untersucht. Die Beleuchtung erfolgte entweder mit Rechteck- oder Sinusreizen niederer Frequenz.

4.3.1. Reizung mit diffusem Licht.

Bei Katzen ohne oder mit leichter Narkose antworteten on-Zentrum-Neurone auf diffuse Beleuchtung des ganzen rezeptiven Feldes im photopischen Bereich (5 - 500 asb) mit einer Daueraktivierung. Die mittlere Entladungsrate hing von der Leuchtdichte und der Dauer des Reizes ab. Sie war gewöhnlich maximal während der ersten 200 msec des Reizes und fiel danach mit variabler Zeitkonstante von 50 - 200 msec zu einem steady-state ab, wobei manchmal Oszillationen auftraten. Auf "Licht-aus" hin wurden on-Zentrum-Neurone für 0,2 - 5 sec gehemmt. Daran schloss sich eine späte Aktivierungsphase an, in der die Entladungsrate bis hin zur Spontanaktivität im Dunkeln langsam abfiel.
Off-Zentrum-Neurone wurden durch diffuse Beleuchtung der Retina nach einer Latenz von 10 - 30 msec gehemmt. Die Inhibition war oft unterbrochen von kurzen Perioden postinhibitorischer Aktivierung (50 - 200 msec), die 80 - 150 msec nach "Licht-an" einsetzte (Granit 1944). Auf "Licht-aus" erfolgte die Aktivierung mit einer Latenz von 10 - 30 msec. Sie war gewöhnlich auch eine Daueraktivierung und verminderte sich langsam zur Spontanaktivität von off-Zentrum-Neuronen im Dunkeln. Eine kleine Barbituratdosis (10 - 20 ug/kg) kann die mittlere Entladungsrate während der Aktivierungsperiode nach einer Barbituratinjektion erhöhen.




F 19 A-C ON-ZENTRUM-NEURON 1
D-I ON-ZENTRUM-NEURON 2
LICHTPUNKT Ø 0.8 GRAD

Abb. 12

A - C on-Zentrum-Neuron 1: Diffuse Beleuchtung 40 asb; Dauer des Rechtecklichtreizes 1 sec.

A vor 1.Inj. B 140 sec nach 1. Inj. C 150 sec nach 2. Inj.

D-I on-Zentrum-Neuron 2: Lichtpunkt 0,8 Grad; Lichtreizdauer 700 msec.

D 6 min nach 2. Inj. E vor 3.Inj. F vor 4.Inj.

G 180 sec nach 7.Inj. H vor 10.Inj. I 40 sec nach 10.Inj.

Im Neuron 1 veränderte die Narkose das Niveau der Daueraktivierung.

Im Neuron 2 oszillierte die Daueraktivierung in den ersten 200 msec. In tiefer Narkose (G - I) fand sich nur noch eine kurze on-off-Aktivierung mit zunehmender Latenz, die nur noch mit einem kleinen Lichtpunkt im rezeptiven Feldzentrum auszulösen war. Pro Injektion wurden 5 mg/kg Pentobarbital injiziert.

In mittlerer Narkosetiefe (25 - 45 mg/kg) verringerte sich die reizabhängige neuronale on-off-Aktivierung schrittweise. In tiefer Narkose (45 - 60 mg/kg) reagierten die Neurone nicht mehr mit einer tonischen Aktivierung, sondern mit kurzen Perioden von on- oder off-Aktivierung (phasische Reaktion). Wie Abb. 12 zeigt, wurde auch die Nachaktivierung von on-Zentrum-Neuronen auf "Licht-aus" mit ansteigender Narkosetiefe unterdrückt. Auch die Hemmperiode auf "Licht-aus" verlängerte sich mit ansteigender Narkosetiefe. Wenn in tiefer Narkose die Spontanaktivität sehr gering oder auch total unterdrückt war, erfolgte dennoch eine kurze Gruppenentladung nach "Licht-an" oder "Licht-aus" (Abb. 12 G - I). Die Antwort auf diffuses Licht war in jedem Fall eher unterdrückt als auf Reize, die nur auf das Feldzentrum gerichtet waren.

4.3.2. Reizung mit kleinen Lichtpunkten.

Zur Reizung des rezeptiven Feldzentrums wurden Lichtpunkte von 0,5 - 5 Grad Durchmesser benutzt, deren Leuchtdichte sinusförmig moduliert wurde. Der zeitliche Verlauf der neuronalen Erregbarkeit änderte sich nach einer einzelnen Injektion von Pentobarbital ähnlich wie die Antwort auf diffuse Beleuchtung. Die Erregbarkeit erhöhte sich nach einer einzelnen Injektion von Pentobarbital bis zur mittleren Narkosetiefe, von wo mit jeder weiteren Injektion die neuronale Erregbarkeit wieder abnahm. Durch die Sinusreize konnte eine genauere Analyse der temporalen Charakteristik der Reizantwort durchgeführt werden. In den encéphale-isolé-Präparationen ohne Narkose antworteten on-Zentrum-Neurone und off-Zentrum-Neurone auf sinusförmige Lichtreize niederer Frequenz und mit einem Modulationsgrad von mehr als 10 % gegen eine ständige Hintergrundbeleuchtung

mit einer nicht sinusförmigen Änderung der temporalen Verteilung der momentanen Entladungsfrequenz. On-Zentrum-Neurone entluden initial mit einer hohen momentanen Entladungsfrequenz, die während des Sinusreizverlaufs abfiel. Bei off-Zentrum-Neuronen stieg die momentane Entladungsfrequenz langsam an, um nach Erreichen eines Maximums abrupt abzufallen (Crescendo-Antwort nach Rackensperger und Grüsser, 1965). Zur quantitativen Bestimmung des Zeitverlaufs der momentanen Entladungsfrequenz wurden die neuronalen Antworten reizabhängig mit einem Digitalrechner gemittelt(Post-Stimulus-Time-Histogramme). Abb. 13a zeigt die Änderung der Antwort eines off-Zentrum-Neurons nach Injektion von 8,3 mg/kg Pentobarbital. In diesem Neuron von einer encéphale-isolé-Präparation steigt die Entladungsfrequenz bei sinusförmigen Reizen nach geringen Dosen von Pentobarbital an. Die Aktivierungsperiode der neuronalen Aktivität sofort nach einer Injektion dauerte etwa 10 - 30 sec an wie in den Experimenten mit Messung der Spontanaktivität. Darauf folgte eine Reduzierung der neuronalen Entladungsfrequenz, die 40 - 60 sec anhielt. Mit leichter Narkose (6 - 15 mg/kg) lag das nach 100 - 200 sec erreichte Gleichgewicht neuronaler Erregbarkeit zumeist höher als vor einer Injektion. Weitere Barbituratinjektionen führten aber schliesslich doch zu einer Reduzierung der mittleren Entladungsrate. Die Dauer der Exzitationsperiode war allerdings im Verhältnis zu den Spontanaktivitätsuntersuchungen reduziert. Während der Aktivierungsperiode, die auf die erste und zweite Injektion von Barbiturat folgte, war die neuronale Entladungsrate nur ganz wenig mit dem Lichtreiz korreliert. Die barbituratinduzierte Aktivierung war also auch in der Zeit, in der der Lichtreiz inhibieren sollte, deutlich zu sehen (Abb. 13a und b). Dieser Befund weist darauf hin, dass in der Aktivierungsperiode die Zeitfunktion des inhibitorischen Membranmechanismus verlangsamt ist.

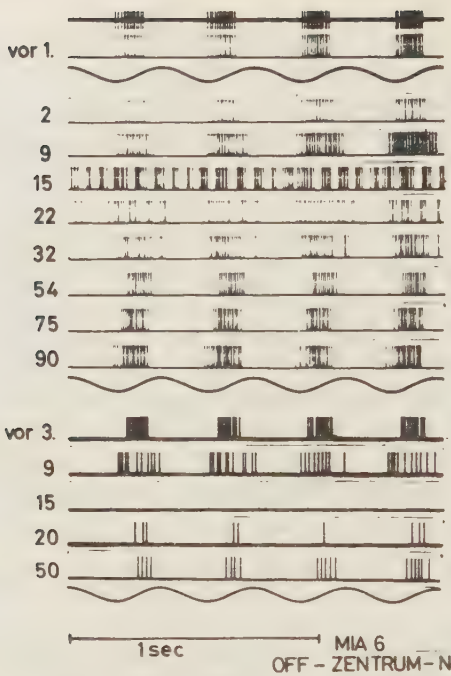



Abb. 13a

Originalregistrierung eines off-Zentrum-Neurons einer encéphale-isolé-Präparation. Sinuslichtreiz 2,7 Hz; Reizdurchmesser 5 Grad; Maximale Reizleuchtdichte 52,7 asb; Hintergrundbeleuchtung 0,01 asb.
In der ersten Reihe ist die Originalregistrierung abgebildet. Darunter nur noch getriggerte Standardimpulse, die zur Computeranalyse benutzt wurden.
Die Zahlen geben jeweils die Zeiten nach einer Injektion von 8,3 mg/kg Pentobarbital in sec an. Deutlich sieht man die burst-artige Aktivierung 15 sec nach der 1. Injektion, die kaum noch zum Reiz korreliert. 90 sec nach der Injektion liegt das steady-state der neuronalen Aktivierung über dem vor der Injektion. Nach der 3. Injektion ist die neuronale Aktivierung stark reduziert.

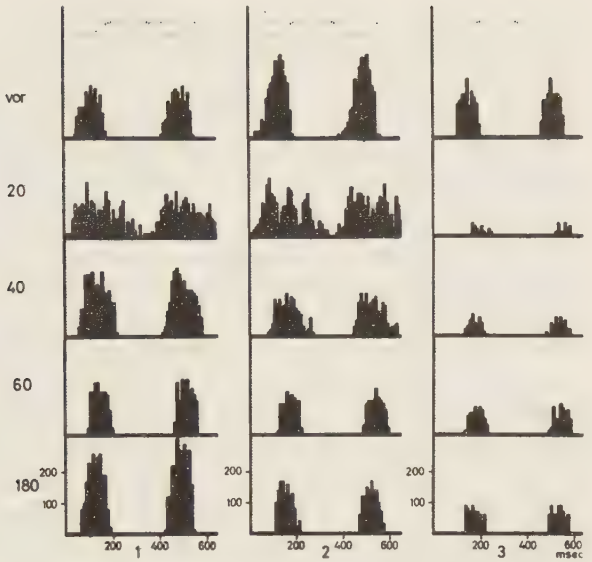



Abb. 13b MIA 6 OFF-ZENTRUM-NEURON

Post-stimulus-time-Histogramme (PST-Histogramme) des Neurons in Abb. 13a. In der obersten Reihe befindet sich der Reizverlauf mit einer Frequenz von 2,7 Hz. Es sind für jedes Bild 20 Reizantworten überlagert. Die Klassenbreite beträgt 10 msec. Die vertikalen Reihen geben den Verlauf der PST-Histogramm-Veränderungen nach der ersten, zweiten und dritten Injektion von je 8,3 mg/kg Pentobarbital an. Die horizontalen Reihen veranschaulichen zu jeweils gleichen Zeitpunkten (Zahlen vor den horizontalen Reihen in sec) nach einer Injektion die Veränderungen der PST-Histogramme. Vor der ersten und zweiten Injektion antwortet das Neuron mit einer Crescendoantwort. 20 sec danach sieht die Antwort decrescendoförmig aus. Nach der dritten Injektion wird die Antwort mehr symmetrisch und die Latenz der Reizantwort wird länger.

Der Zeitverlauf der neuronalen Aktivierung in Bezug auf den Sinuslichtreiz hing ebenso von dem Grad der Narkose ab. Abb. 13b zeigt die PST-Histogramme für das off-Zentrum-Neuron aus Abb. 13a von einer encéphale-isolé-Präparation. Vor der 1. und 2. Injektion von Pentobarbital entlädt das Neuron mit der für ein off-Zentrum-Neuron typischen Crescendo-Antwort. Während der auf diese Injektionen folgenden Aktivierungsperiode kommt es zu Mehrfachentladungen mit sehr kurzen Intervallen. Dabei ist eine reizabhängige Aktivierung immer noch erkennbar. Neben der Niveauänderung der Entladungsrate kommt es nach der ersten und zweiten Injektion zu einer Decrescendo-Antwort. Nach der dritten Injektion ist die momentane Entladungsrate nur noch sehr wenig mit dem Reiz korreliert. Dieser Befund weist darauf hin, dass sich in leichter Narkose auch die Qualität der neuronalen Entladung ändert. Abb. 14 zeigt die gemittelten Werte von einem off-Zentrum-Neuron einer cerveau-isolé-Präparation, das für die Dauer einer Stunde registriert wurde. Innerhalb von 50 min wurden 38 x 1,3 mg Thiobarbital i.v. injiziert. Das rezeptive Feldzentrum wurde kontinuierlich mit einem Sinusreiz von 2,7 Hz und 1,6 Grad Durchmesser gereizt. Die neuronale Aktivierung änderte sich bis zur 12.Injektion nur leicht. Bei höherer Narkosetiefe nahm die neuronale Antwort ab. Die Amplitude der neuronalen Antwort (der Unterschied zwischen maximaler und minimaler Entladungsrate) stieg leicht von der 1. bis zur 7. Injektion an (Abb.15), und nahm danach wieder ab. Wie in Abb.9 gezeigt, hat dieses Neuron eine für off-Zentrum-Neurone typische Crescendo-Antwort. Bis zur 30. Injektion wurde die Antwort mehr und mehr symmetrisch. Dies bedeutet, dass die Antwort in mittlerer bis tiefer Narkose weniger von einer sinusförmigen Antwort abwich als vor oder in leichter Narkose. Ab der 30. Injektion entlud das Neuron

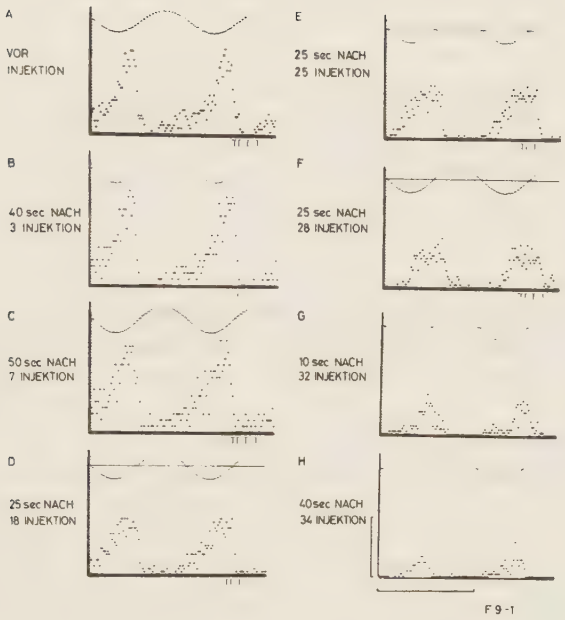



Abb. 14

PST-Histogramme eines off-Zentrum-Neurons einer cerveau-isolé-Präparation. Sinusreiz 2,7 Hz; Reizdurchmesser 1,6 Grad; Leuchtdichte 40 asb.
Die Veränderung des nichtlinearen Zeitverlaufs der neuronalen Aktivität durch ansteigende Dosen von Thiobarbital (pro Injektion 1,3 mg/kg) ist deutlich erkennbar. Es sind jeweils 10 Reizantworten überlagert. Die Ordinatenmarkierung beträgt 20 Intervalle. Die Abszissenmarkierung ist 370 msec .

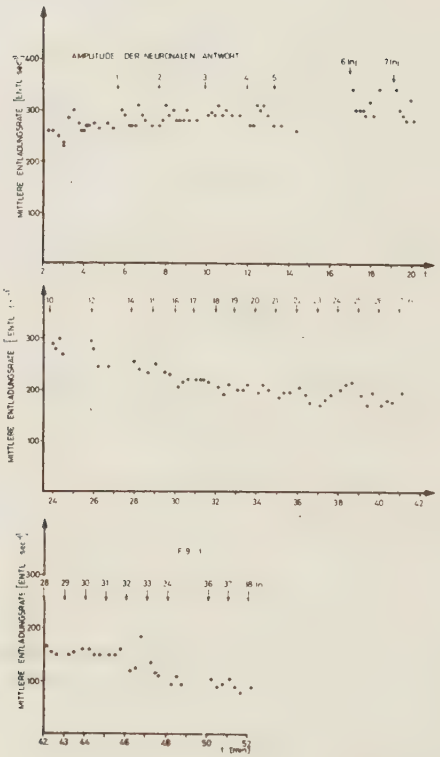



Abb. 15

Abhängigkeit der Amplitude der neuronalen Antwort (Unterschied zwischen maximaler und minimaler momentaner Entladungsrate) von der Narkosetiefe in dem off-Zentrum-Neuron der Abb. 14. Von der ersten bis siebten Injektion nahm die Amplitude zu. Mit zunehmender Narkosetiefe nahm die Amplitude der neuronalen Antwort zusehends ab.

sehr unregelmässig und mit einer sehr niedrigen Entladungsfrequenz.

Abb. 16 zeigt den Zeitverlauf der mittleren Entladungsrate (Impulse/sec) während Sinuslichtreizung des rezeptiven Feldzentrums. Bei diesem Versuch benutzten wir eine Basisnarkose von 35 mg/kg Pentobarbital zur Operation, 12 Stunden bevor der Effekt von Pentobarbital (5 mg/kg pro Injektion) auf dieses Neuron untersucht wurde. Mit jeder Injektion nahm die Antwort des Neurons auf langsames Sinuslicht ziemlich schnell ab und erreichte nach 30 sec ein Minimum. Die registrierte Antwort verlief ungefähr exponentiell und erreichte nach jeder Injektion ein neues Gleichgewicht, das niedriger als das vorhergehende war.

Die Erholung der Reizantwort hing vor der Gesamtmenge des Injizierten Barbiturats ab, in einer Art, die der Erholung der Spontanaktivität ähnlich war. In dem Beispiel der Abb. 11 testeten wir ausserdem den Effekt von Bemegrid mit 11 Injektionen von jeweils 10 mg, die innerhalb von 100 sec gegeben wurden. Dabei ergab sich ein schnelles Anwachsen der neuronalen Antwort (unterste Reihe der Abb. 11). Sie erreichte allerdings nicht den Stand vor den Barbituratinjektionen. Das zeigt, dass, wie auch in anderen Experimenten beobachtet wurde, Bemegrid zwar retinale Neurone auf einer tiefen Narkosestufe reaktiviert, aber nicht höher geht als die neuronale Erregbarkeit in mittlerer Narkose.

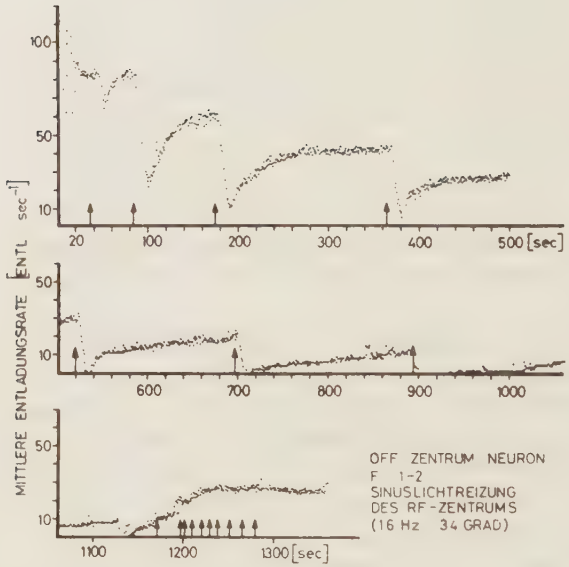



Abb. 16

Zeitverlauf der mittleren Entladungsrate eines off-Zentrum-Neurons in Abhängigkeit von aufeinanderfolgenden Injektionen von Pentobarbital (5 mg/kg pro Injektion) markiert durch Pfeile in den beiden oberen Reihen. Das Tier war mit 35 mg/kg Pentobarbital 12 Stunden vor Versuchsbeginn vornarkotisiert.

Man erkennt, dass die Zeitkonstante der Erholungsfunktion mit zunehmender Narkosetiefe zunimmt. In der dritten Reihe geben die Pfeile Injektionen von jeweils 5 mg/kg Eukraton an. Weitere Erläuterungen im Text.

## 4.4. Der Einfluss der zeitlichen Frequenz der Sinuslichtreize auf die neuronale Reaktion.

Die Flimmerlichtantwort retinaler Neurone (Enroth 1952, Grüsser und Creutzfeldt 1957 und Reidemeister und Grüsser 1959) hängt von der mittleren Leuchtdichte, vom Modulationsgrad und der Reizfeldgrösse ab. Für die kritische Flimmerfrequenz retinaler Neurone (CFF) d.h. diejenige Flimmerfrequenz, die gerade noch eine Entladung pro Lichtreiz auszulösen vermag, lässt sich eine logarithmische Beziehung zur Reizleuchtdichte aufstellen.

$$CFF = k^{*} \times \log I/I_s + C^{*} \quad \left[\text{Flimmerreize} \times \text{sec}^{-1}\right] \quad (2)$$

Dabei ist CFF = kritische Flimmerfrequenz

I = Reizleuchtdichte

$I_s$ = Leuchtdichte des Schwellenwertes

$k^{*}$ = multiplikative Konstante

$C^{*}$ = additive Konstante

Die Steigung $k^{*}$ änderte sich je nachdem, ob das Neuron im photopischen oder skotopischen Bereich untersucht wurde. Die Mehrzahl retinaler Neurone, aber nicht alle, zeigten einen Wechsel von $k^{*}$ im mesopischen oder unteren photopischen Bereich. Dieser Knick wird gewöhnlich für ein Anzeichen des Wechsels vom photopischen zum skotopischen Rezeptormechanismus gehalten, kann aber auch ebenso durch eine Änderung der funktionellen Organisation des retinalen rezeptiven Feldzentrums bedingt sein. Die Flimmerlichtreize waren sinusförmig modulierte Lichtpunkte von 1 - 5 Grad Durchmesser, die in das rezeptive Feldzentrum von on- und off-Zentrum-Neuronen projiziert wurden. Die Sinusfrequenz änderten wir entweder kontinuierlich oder in kleinen Stufen. Dabei wurden die folgenden Daten ausgewertet:

1. Das Verhältnis zwischen MER und der Frequenz des Lichtreizes.
2. Die kritische Flimmerfrequenz.

Abb. 17 gibt ein Beispiel einer Originalregistrierung eines on-Zentrum-Neurons, dessen Reiz, ein Lichtpunkt von 1 Grad Durchmesser, in das rezeptive Feldzentrum projiziert wurde. Die maximale Reizleuchtdichte betrug 40 asb. Die Hintergrundleuchtdichte war annähernd 0,01 asb und somit lag der Modulationsgrad bei über 99 %. Bei diesem Versuch war eine Basisnarkose von 30 mg/kg Pentobarbital etwa 12 Stunden vor Versuchsbeginn verabreicht worden. Zusätzliche Barbituratinjektionen führten zu einer Depression der Flimmerlichtantwort. Abb. 18 zeigt, dass das Verhältnis von mittlerer Entladungsrate und sinusförmigem Lichtreiz nur bedingt von der Narkosetiefe abhängig ist. Es ist deutlich zu sehen, dass die durch Barbiturate verursachte Reduktion der Entladungsrate nicht für alle Frequenzen gleich ist. Mit leichtem Ansteigen der Narkosetiefe war der Narkoseeffekt in diesem Versuch zwischen 5 und 7 Hz zu vernachlässigen, während er bei höheren und tieferen Frequenzen deutlich ausgeprägt war. In Abb. 19 sind dieselben Daten von einem Neuron einer encéphale-isolé-Präparation aufgetragen. Das rezeptive Feldzentrum dieses off-Zentrum-Neurons wurde mit einem Lichtpunkt von 1,4 Grad Durchmesser gereizt. Pro Injektion wurden 3,45 mg/kg Pentobarbital injiziert. Die Reizantwort wies für hohe und niedere Reizfrequenzen eine unterschiedliches Verhalten auf. Bis zu 2,5 Hz steigt die Entladungsrate mit zunehmender Narkosetiefe an. Für die höheren Frequenzen ergibt sich deutlich eine Abnahme der neuronalen Entladung mit zunehmender Narkosetiefe. Ab der 6. Injektion stellt sich dann eine Abnahme der mittleren Entladungsrate im gesamten gemessenen Frequenzbereich ein. Die kritische Flimmerfrequenz ist

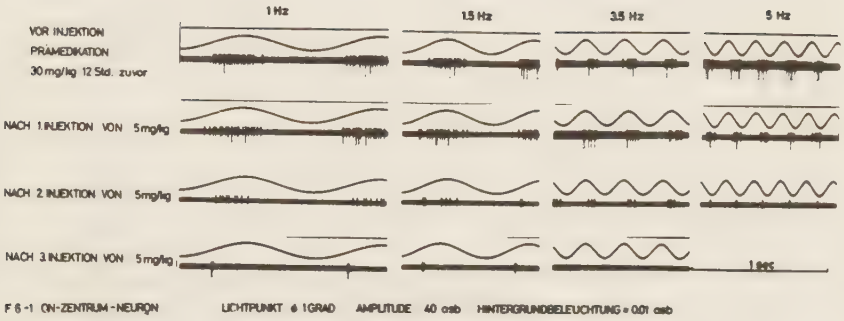



Abb. 17

Originalregistrierung von Reizantworten auf verschiedene Reizfrequenzen eines on-Zentrum-Neurons mit zunehmender Narkosetiefe. Die Prämedikation war 30 mg/kg Pentobarbital 12 Stunden zuvor. Nach der 1. Injektion ist die Zunahme der Entladungsrate deutlich zu sehen.

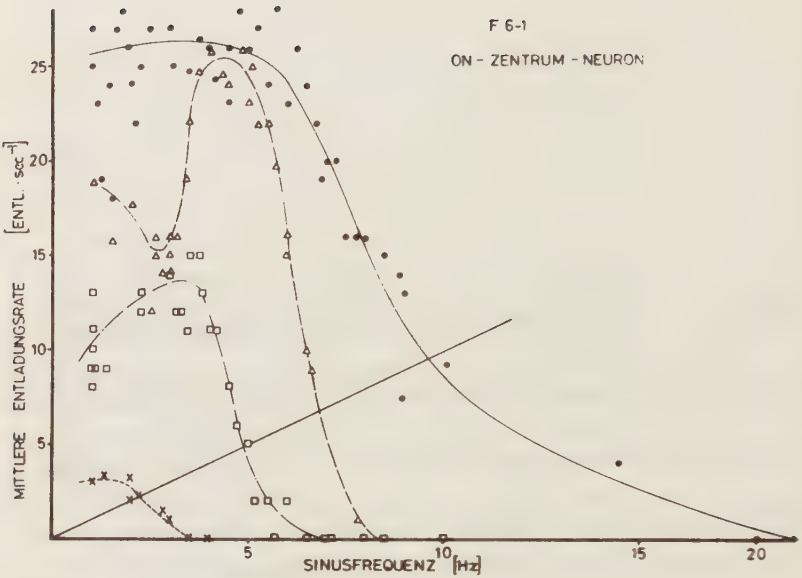



Abb. 18

Abhängigkeit der mittleren Entladungsrate von der Sinusreizfrequenz (Frequenzgang) des Neurons der Abb. 17

Ausgezogene Linie: Ohne zusätzliche Narkose
Weitgestrichelte Linie: Nach der ersten Injektion
Punktiert-gestrichelte Linie: Nach der 2. Injektion
Eng-gestrichelte Linie: Nach der 3. Injektion

Der Narkoseeffekt nach der 1. Injektion ist zwischen 5 und 7 Hz zu vernachlässigen. Nach der 2. Injektion ist der Narkoseeffekt zwischen 2 und 4 Hz geringer als für die anderen Frequenzen.
Die schräg eingezeichnete Gerade gibt die kritische Flimmerfrequenz an.

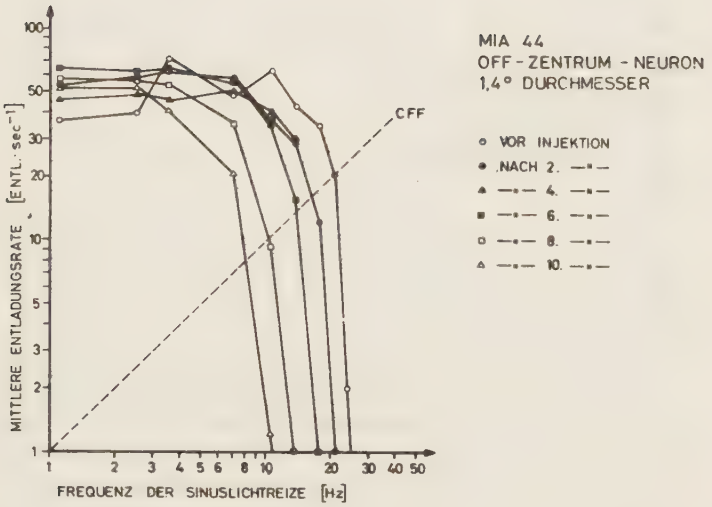



Abb. 19

Frequenzgang eines off-Zentrum-Neurons einer encéphale-isolé-Präparation. Maximale Reizleuchtdichte 47,3 asb. Man beachte das unterschiedliche Verhalten für hohe und tiefe Frequenzen. Bei niedrigen Frequenzen nimmt die Entladungsrate bis zur sechsten Injektion zu und erst bei höheren Barbituratdosen ab. Für höhere Reizfrequenzen erfolgt nur eine Abnahme der mittleren Entladungsrate. Die gestrichelte Linie gibt die kritische Flimmerfrequenz an.

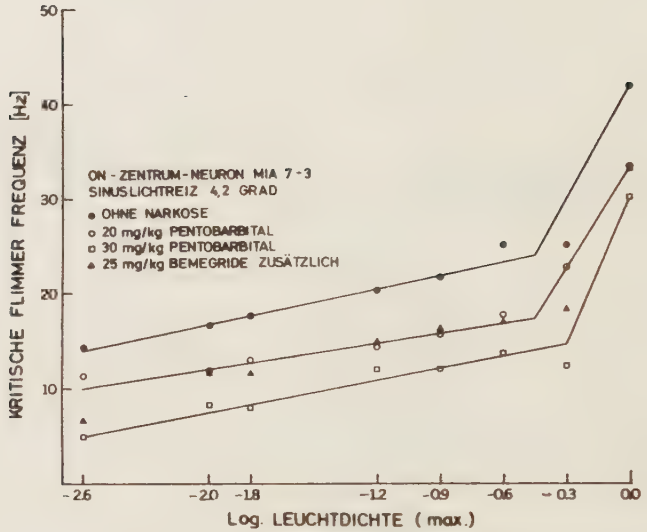



Abb. 20

Abhängigkeit der kritischen Flimmerfrequenz von der Leuchtdichte (max. 52,7 asb). $K^*$ in Gleichung 2 ändert sich mit zunehmender Narkosetiefe nicht, sondern lediglich die additive Konstante C. Auch eine zusätzliche Injektion von 25 mg/kg Eukraton führte nur zu einer Änderung der Konstanten C.

in Abb. 19 und 20 jeweils eingetragen. Abb. 20 zeigt die Abhängigkeit der kritischen Flimmerfrequenz von der Leuchtdichte mit zunehmender Narkosetiefe. Die Steigung $k^*$ von Gleichung 2 ändert sich durch die Narkose nicht. Lediglich die additive Konstante $C^*$ wurde mit steigender Narkosetiefe negativer. In diesem Versuch wurden nach Injektion von 30 mg/kg Pentobarbital noch 25 mg/kg Bemegrid verabreicht. Danach nahm die kritische Flimmerfrequenz wieder zu. Allerdings änderte sich auch hier nur die Konstante $C^*$. Ein Einfluss auf die multiplikative Konstante $k^*$ war nicht nachzuweisen.

## 4.5. Simultankontrasteffekte einer Hell-Dunkel-Grenze.

Eine Schwarz-Weiss-Grenze eingestellt auf den Übergang zwischen RF-Zentrum und RF-Peripherie, verstärkt die neuronale Antwort. Dies ist seit den Untersuchungen von Baumgartner et al. (1961, 1962, 1964), die Rechtecklichtreize zur Beleuchtung des Schwarz-Weiss-Musters benutzten, bekannt. Wir nahmen die Versuche bei Sinusfrequenzen von 1 - 3 Hz vor, da nach Untersuchungen von Gaedt (1968) der Effekt der lateralen Inhibition, die für die Kontrastüberhöhung verantwortlich ist, in diesem Bereich optimal ist. In Abb. 21 ist eine qualitative Messung an einem retinalen on-Zentrum-Neuron dargestellt. Ein schwarzer Balken von 5 Grad Breite wurde schrittweise durch das RF geschoben. Die Umgebung wurde sinusförmig mit 44 asb und 1,66 Hz beleuchtet. Mit Hilfe des Memory-Oszilloskopes und eines elektronischen Zählers wurde so die Position des Balkens auf der x-Achse und die mittlere Entladungsrate auf der y-Achse registriert. Die erhaltenen Kurven ergeben eine direkte Messung der räumlichen Kontrastfunktion, ausgelöst durch das Verschieben des Balkens im rezeptiven Feld. Dieses Versuchstier hatte eine Basisnarkose von 30 mg/kg Pentobarbital 14 Stunden vor Ver-

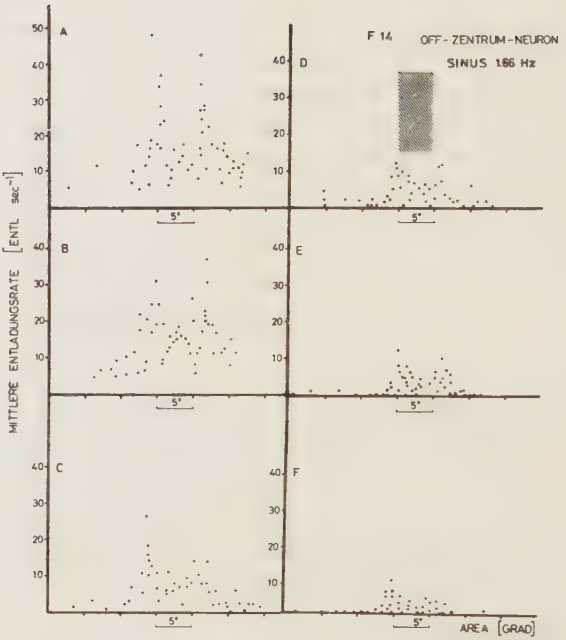



**Abb. 21**

Abhängigkeit der mittleren Entladungsrate von einem durch das rezeptive Feld geschobenem dunklen Balken von 5 Grad Durchmesser in einem off-Zentrum-Neuron. Die Umgebung war sinusförmig (1,66 Hz) mit 50 asb beleuchtet. Die Basisnarkose von 30 mg/kg Pentobarbital wurde 14 Stunden vor Versuchsbeginn vorgenommen.

A: Ohne Narkose
B: Nach 5 mg/kg Thiopental
C: Nach 10 mg/kg Thiopental
D: Nach 15 mg/kg Thiopental
E: Nach 20 mg/kg Thiopental
F: Nach 25 mg/kg Thiopental

suchsbeginn erhalten. In den Diagrammen A - F wurden jeweils im Abstand von 5 min 5 mg/kg Trapanal i.v. injiziert. Die Kontrastaktivierung ist gut erkennbar in A und B. In C und D immer noch, wenn man die allgemeine Reduktion der neuronalen Aktivität berücksichtigt. In tieferer Narkose (E, F) antwortet das Neuron nur noch auf eine Schwarz-Weiss-Grenze innerhalb des RF, aber nicht mehr auf diffuse Belichtung. Tiefere Narkosegrade verursachen also qualitative Veränderungen in der Reizantwort retinaler Neurone. Während ohne oder mit leichter Narkose eine verstärkte Aktivität auf Kontrastgrenzen innerhalb des RF und auf diffuse Belichtung vorhanden war, ergibt sich für tiefe Narkose ein System von selektiv auf Kontrastgrenzen reagierenden Neuronen.

## 4.6. Die Interaktion von Reizungen im RF-Zentrum und in der RF-Peripherie.

Bei Projektion eines sehr kleinen Reizes auf das rezeptive Feldzentrum von on- oder off-Zentrum-Neuronen entstand nur eine schwache Aktivierung in beiden Neuronentypen. Die on- oder off-Aktivierung nimmt mit steigender Reizgrösse bei gleichbleibender Leuchtdichte und Frequenz der sinusförmigen Lichtreize zu. Wird nun der Reiz grösser als das rezeptive Feldzentrum, so resultiert eine Abnahme der neuronalen Aktivität, die sich mit zunehmender Reizgrösse, d.h. mit zunehmendem inhibitorischen Umfeld mehr ausprägt. Für eine derartige Messung wurde eine mit einem Potentiometer gekoppelte Irisblende, deren Durchmesser in kleinen Stufen geändert wurde, verwendet. Die mittlere Entladungsrate wurde mit einem elektronischen Zähler gezählt und dann als Analogwert aufgezeichnet. Auf diese Weise wurden Filmaufnahmen mit langsamer Filmgeschwindigkeit gemacht. Abb. 22 zeigt ein Beispiel eines

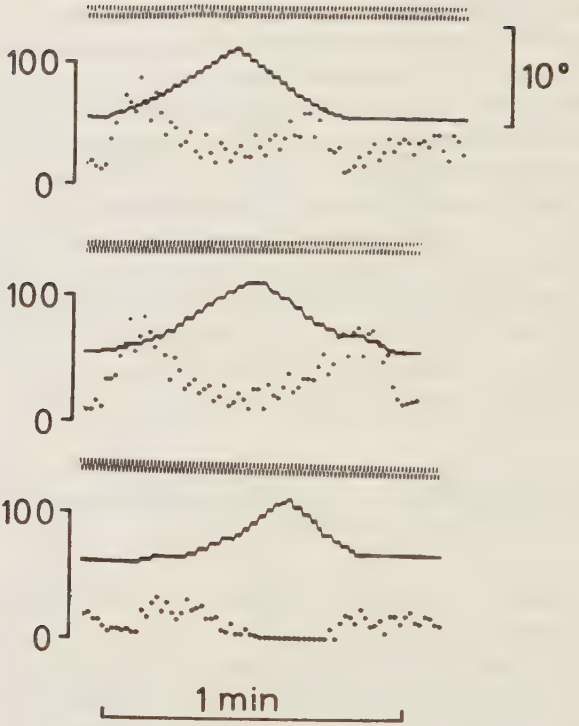



Abb. 22

Registrierung eines on-Zentrum-Neurons in Abhängigkeit von der Narkosetiefe und der Reizfeldgrösse des Lichtpunktes. Die linke Ordinate gibt die mittlere Entladungsrate pro sec, die rechte Ordinate die Reizfeldgrösse in Grad von 0 Grad unten nach 10 Grad oben an. Die Abszisse ist die Zeitachse. Die durchgezogene Linie gibt die Reizposition links beginnend mit einem Lichtpunkt von 0,3 Grad bis 8 Grad und wieder zurück zu 0,3 Grad. Die maximale Leuchtdichte beträgt 40 asb. Die Punkte geben die pro sec gemessene Entladungsrate an. Weitere Erläuterungen im Text.

derartigen Versuchs. Bei diesem on-Zentrum-Neuron reichte die Reizgrösse von 0,3 - 8 Grad bei einer Frequenz von 1,3 Hz. Das Versuchstier war 12 Stunden vor der Registrierung mit einer Pentobarbitalbasisnarkose operiert worden. Ohne zusätzliches Barbiturat nahm die neuronale Aktivität bis zu einer Reizgrösse von 3 Grad zu, um danach wieder abzufallen. Die maximale Aktivität lag bei 80 Entl./sec im Verhältnis zu 25 Entl./sec bei 0,3 Grad und 30 Entl./sec bei 8 Grad. Nach 8 mg/kg Pentobarbital war der Verlauf ähnlich, wobei allerdings der inhibitorische Effekt der RF-Peripherie etwa 1/3 stärker war. Nach weiteren 8 mg/kg nahm die neuronale Aktivität stark ab. Die neuronale Erregung wird in mittlerer Narkosetiefe sicher mehr beeinträchtigt als die Hemmung der RF-Peripherie. Dieser Feststellung liegt der Befund zu Grunde, dass das Neuron bei Reizen über 4 Grad Durchmesser keine Entladungen mehr zeigte, aber auf kleinere Reize noch gut reagierte. Dies beweist, dass eine mittlere Barbituratnarkose die Qualität der neuronalen Entladung von Reizantworten auf diffuse Belichtung und Lichtpunkte jeder Grösse, die über der Wahrnehmungsschwelle liegen, in Reizantworten, die nur noch auf kleine Lichtpunkte hin auftreten, ändern kann.

## 4.7. Die Impulsantwort retinaler Neurone auf kurze Lichtblitze.

Die durch kurze Lichtblitze hervorgerufenen periodischen Schwankungen des neuronalen Erregungsmusters lassen Schlüsse auf die zeitlichen Übertragungseigenschaften in neuronalen Netzwerken zu. Retinale on- und off-Zentrum-Neurone antworten auf kurze Lichtreize mit einem rhythmischen Entladungsmuster (Grüsser und Rabelo 1958, Grüsser und Grüsser-Cornehls 1962). Die Aktivierungsperioden

dieser rhythmischen Antworten von on-Zentrum-Neuronen korrespondieren ungefähr mit den Entladungspausen von off-Zentrum-Neuronen und umgekehrt. Im retinalen Netzwerk wurden die rhythmischen Entladungsmuster durch oszillierende exzitatorische und inhibitorische Ereignisse erklärt, die in Doppelblitzversuchen (Grüsser und Kapp 1958) oder elektrischen Doppelreizversuchen (Crepper und Noell 1962) aufgezeigt wurden. Unsere Experimente zeigen, dass die Periodik von Entladungsmustern, die durch kurze Lichtreize hervorgerufen werden, auch von der Narkosetiefe abhängen. Abb. 23 und 24 zeigen Beispiele eines solchen Experiments. 35 mg/kg Pentobarbital wurden etwa 10 Stunden vor diesem Versuch zur Operation injiziert. Ein kurzer Blitz (80 asb und 35 msec lang), mit dem das ganze rezeptive Feld beleuchtet wurde, ruft eine periodische Aktivierung mit 4 klar unterscheidbaren Gruppen hervor. Mit einer Verzögerung von 10 sec reduzierte sich nach Injektion von 20 mg Pentobarbital die Reizantwort auf einige Entladungen in der ersten Gruppe, die auch eine verzögerte Latenz aufwies. Die rhythmische Reizantwort erholte sich innerhalb von 60 sec. Das Entladungsmuster dagegen blieb verändert. Betrachtet man die erste Aktivierungsperiode, so nimmt die Entladungsfrequenz ab, während in der 2. und 3. Aktivierungsperiode die Entladungsfrequenz etwas zunahm. Die Pause zwischen den einzelnen Aktivierungsperioden wurde auch verlängert. Nach einer 2. Injektion von 20 mg Pentobarbital trat die Depression der neuronalen Entladung noch deutlicher hervor. Jetzt waren die zweite und dritte Aktivierungsperiode beinahe vollständig unterdrückt. Die Primärantwort reduzierte sich auf 20 % der Antwort vor der Injektion. Nach einer Erholungsphase von 22 min war die Primäraktivierung immer noch reduziert, während eine späte zweite Aktivierungsphase, die bei 330 msec nach dem Reiz begann, wieder auftrat.

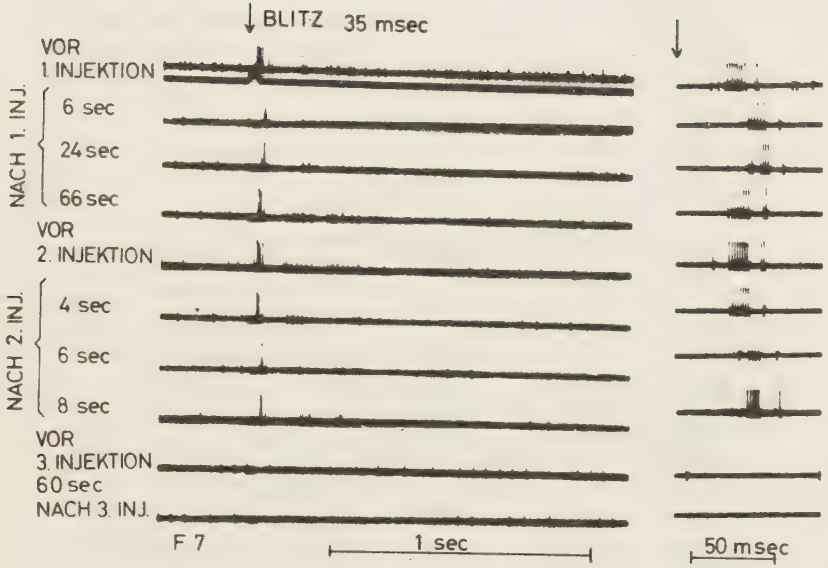



Abb. 23

Originalregistrierung eines on-Zentrum-Neurons mit diffus das ganze rezeptive Feld beleuchtenden Lichtblitzen von 35 msec Dauer und 80 asb Leuchtdichte. Die Prämedikation war 35 mg/kg Pentobarbital 10 Stunden zuvor. Der linke Teil der Abbildung zeigt die rhythmische Entladungsform und ihre Änderung durch Barbiturate (pro Injektion wurden 20 mg injiziert). Vor der dritten Injektion ist keine Primärantwort mehr auslösbar.

Im rechten Teil der Abbildung ist die Primäraktivierung mit grösserer Zeitauflösung dargestellt. Besonders deutlich wird die Zunahme der on-Latenz mit zunehmender Narkosetiefe.

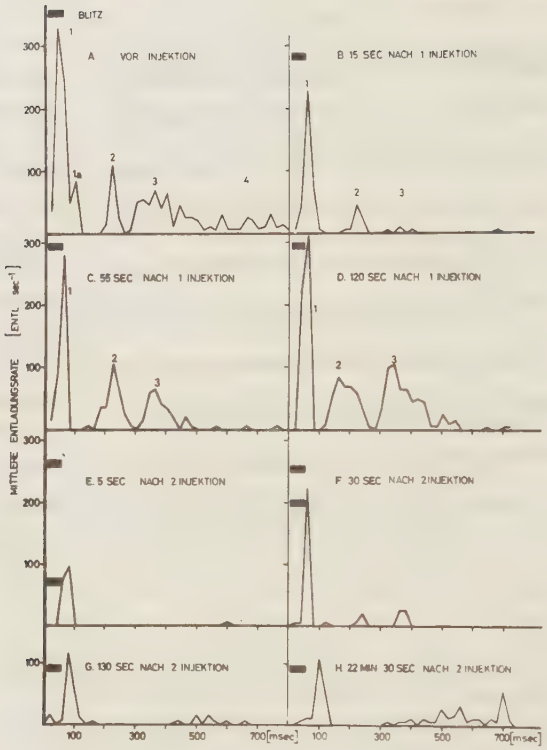



Abb. 24

Quantitative Messung von dem on-Zentrum-Neuron aus Abb.23. Es wurden jeweils Mittelwerte aus zwanzig Reizantworten gebildet und die mittlere Entladungsrate alle 50 msec bestimmt. Aus den Diagrammen ist ersichtlich, dass die zweite und dritte Entladungsperiode nach der ersten Injektion zunimmt. In tieferer Narkose ist die Latenz der Primärantwort verzögert und die Erregungsperiodik wird unterdrückt.

Abb. 24 zeigt, dass die Erregungsperiodik, die das Korrelat zu den Nachbildern im psychophysischen Experiment darstellt, langsamer wird und in tiefer Narkose schliesslich ganz verschwindet.

## 5. Diskussion

### 5.1. Die Wirkung von Barbituraten auf erregbare Strukturen.

Die allgemeine Wirkung von Barbituraten auf das Nervensystem sowie auf den Gesamtorganismus ist schon lange bekannt. Man nahm an, dass die Bewusstlosigkeit in der Barbituratnarkose durch eine primäre Blockade der das Wachbewusstsein steuernden Formatio reticularis bedingt ist (Moruzzi und Magoun 1949, Brazier 1963). Der diphasische Narkoseverlauf wurde folgendermassen erklärt: In leichter Narkose Hemmung der inhibitorischen Effekte der Formatio reticularis und in tiefer Narkose Depression des neuronalen Exzitationsprozesses.

Die bei der Barbituratnarkose auftretenden Effekte wurden sowohl mit biochemischen als auch mit pharmakologisch-neurophysiologischen Methoden untersucht.

Die Wirkung der Barbiturate wird durch die Interaktion der Anaesthetika mit der Lipidmembran oder durch die Besetzung der nichtpolaren Seitenketten der Membranproteine durch die undissoziierten Barbituratmoleküle in Verbindung mit der Ausbildung von hydrierten Mikrokristallen erklärt (Pauling 1961, Burgen 1968). Dadurch soll die Ionenbeweglichkeit durch die Membran eingeschränkt werden.

Ähnlich wird die Wirkung auf die Enzymsysteme der Mitochondrien zur Aufrechterhaltung des steady-state beim neuronalen Erregungsprozess erklärt (Featherstone in: Bunker

und Vandam 1965). Es wird also nicht der Elektronentransport, sondern die Elektronentransferfunktion beeinflusst (Chance und Hollunger 1963). Durch Suppression der Biosyntheserate von Substanzen, die zur neuronalen Funktion benötigt werden und damit auch Mitochondrien-ATP benötigen, wird der ADP/ATP-Quotient sekundär verschoben (Quastel in: Bunker und Vandam 1965). Es scheint sich demzufolge um eine Wirkung auf die Energieausnutzung zu handeln, die eine Hemmung der funktionellen Aktivität mit sekundären Auswirkungen auf den Stoffwechsel verursacht.
An vasomotorischen Ganglien wird der pressorische Effekt von Nikotinsäuretartrat durch Barbiturate vermindert, während ein reiner Adrenalineffekt von Barbituraten nicht beeinflusst wird. Die Unterdrückung des Nikotinsäureeffektes erfolgte nicht über die glatte Muskulatur der Arteriolen (Exley 1954). Exley untersuchte weiterhin die Wirkung von Barbituraten auf das Ganglion cervicale superior. Dabei unterdrückte Amylobarbitone die Kontraktion der Membrana nictitans nach elektrischer Reizung der präganglionären Fasern, während bei Reizung der postganglionären Fasern keine Änderung eintrat. Ebenso geht er auf den Einfluss von Amylobarbitone auf die Acetylcholinausschüttung ein, die erst bei hohen Dosen gehemmt wurde. Er nimmt als Wirkungsort des Barbiturats die Synapse an, da weder präganglionäre, noch postganglionäre Fasern, noch das Effektorgan beeinträchtigt werden.
Am isolierten Sartorius Nerv-Muskelpräparat von Rana temporaria und Rana esculenta wird in Dosen von 0,2 - 0,3 mg/ml Pentobarbital innerhalb von 10 - 20 min ein kompletter neuromuskulärer Block verursacht, der durch Auswaschen mit Ringerlösung reversibel war. Ausserdem reduzierte Pentobarbital in einer Konz. von 0,05 mg/ml die durch Acetylcholin verursachte Depolarisation (Thesleff 1956).
Da hier relativ hohe Dosen benutzt wurden (das würde in

unseren Versuchen Dosen von 50 - 300 mg/kg entsprechen), kann aus diesen Befunden wenig geschlossen werden. Trotzdem findet sich auch hier kein Einfluss auf das Ruhemembranpotential. Die elektrische Schwelle der Muskelzellmembran nimmt bei geringen Barbituratdosen ab,(der Autor versteht darunter Dosen von $1,5 - 2 \times 10^{-4}$ Mol entsprechend 30 - 50 mg/kg in unseren Versuchen), um bei höheren Dosen wieder anzusteigen.

An isolierten Herzmuskelstreifen aus dem rechten Atrium und Ventrikel des Kaninchens reduzierten 15 - 20 mg% Pentobarbital die Kontraktion der Streifen um 50 %. Dabei fand sich kein Effekt auf das Ruhemembranpotential und nur eine leichte Verzögerung des letzten Anteils der Repolarisationsphase des Aktionspotentials. Das Ruhemembranpotential liess sich erst durch 25 mg% Pentobarbital nach einer Stunde beeinflussen (Daniel et al. 1962). Für hohe Dosen stellten sie auch eine Abnahme der Amplitude des Aktionspotentials fest. Ihre Befunde erklärten die Autoren mit einer membranstabilisierenden Wirkung von Pentobarbital, wobei sie annahmen, dass $Ca^{2+}$ vermehrt in der Membran gebunden wird. Ausserdem stellten sie eine Abnahme von intrazellulärem $Na^{+}$ und $Cl^{-}$ und eine Zunahme von $K^{+}$ fest.

Der Effekt von Nembutal auf die präsynaptische Inhibition von monosynaptischen Reflexen (MSR) wurde von Eccles et al. (1963) untersucht. Sie fanden für Barbituratdosen bis 30 mg/kg eine Zunahme der präsynaptischen Inhibition mit einer parallelen Verlängerung der "Dorsal-Root-Potentials" (DRP). Bei höheren Dosen geben sie eine Verlangsamung der DRPs und eine Verlangsamung der P-Wellen an. Mit zunehmender Narkosetiefe kommt auch eine Abnahme der Interneuronentladungen, die von afferenten Salven produziert wurden, zustande. Barbiturate haben also einen völlig

unerwarteten Effekt, indem sie beides, die präsynaptische Inhibition und die zugehörige präsynaptische Depolarisation, vergrössern und verlängern. Erst in grossen Dosen (bis zu 80 mg/kg) bewirken sie einen Hemmeffekt. Allerdings ist die präsynaptische Hemmung und Depolarisation zeitlich noch mehr verlangsamt (Eccles in: Physiology of Synapses 1964). Die Befunde werden durch eine Hemmung der Transmission an der Synapse und durch eine erhöhte Effektivität der Diffusionsbarriere erklärt.

Løyning (1965) beschreibt, dass nach Barbituratinjektionen (Thiamylal 10 mg/kg) bei Reizung der afferenten Nervenfasern in einem monosynaptischen Reflexweg das EPSP auf 60 - 80 % gegenüber dem Kontrollwert absank. Das EPSP wird hierbei durch die Abnahme des initialen präsynaptischen Aktionspotentials und des negativen folgenden synaptischen Potentials verändert. Der MSR wird durch geringe Barbituratdosen um bis zu 80 % gegenüber dem Kontrollwert verringert. Løyning nimmt an, dass die Barbiturate an der afferenten Nervenendigung angreifen, indem sie die Spikegrösse und den Transmitterausstoss verringern.

Arduini und Cavaggioni (1965) untersuchten mit Makroelektroden die Transmission der tonischen Aktivität im Geniculatum laterale und im visuellen Cortex und ihre Beeinflussung durch hohe Dosen von Nembutal. Die Basisnarkose lag bei 50 mg/kg i.p. und die nachfolgend injizierten Dosen lagen zwischen 10 und 30 mg/kg Nembutal (Pentobarbital). Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen, die sich mit der Beeinflussung von Erregung und Hemmung durch Barbiturate auf der Stufe der einzelnen Ganglienzelle befassen, untersuchten die Verfasser nur Summenpotentiale vom Chiasma opticum, dem Corpus Geniculatum laterale und vom visuellen Cortex. Die Aktivität, gemessen mit Bipolarelektroden, war bei Belichtung am geringsten im Chiasma und nahm zum Cortex hin zu. Nach einer weiteren Injektion waren die Steigungen der Intensitätskurven für die

untersuchten drei Stationen des visuellen Systems steiler und untereinander ähnlicher als vorher. Dasselbe traf auf die Transmissionsfunktionen zu. Die Befunde werden mit 2 Annahmen erklärt:

1. Es findet schon eine Depression der retinalen Ganglienzellen statt.
2. Das Recruitment der Neurone ist verstärkt und der nichtspezifische Input vom Geniculatum laterale zum visuellen Cortex nimmt zu.

Mikroelektrodenuntersuchungen über den Einfluss von Barbituraten und anderen Anästhetika auf die Entladungsmuster von einzelnen Nervenzellen des Gehirns haben gezeigt, dass die mittlere Entladungsrate (Impulse x $sec^{-1}$) und die zeitliche Verteilung der Nervenzellentladungen von der Narkosetiefe abhängen. Gruppierte Entladungen, sog. 'bursts', sind typisch für eine mittlere und tiefere Narkose. Am wachen Gehirn, das keine externen Reize in derselben kortikalen oder subkortikalen Region empfängt, sind dagegen Nervenzellentladungen von grösserer Regelmässigkeit zu finden (Li und Jasper 1953; Whitlock et al. 1953; Verzeano und Calma 1954; Verzeano et al. 1955; Schlag 1956; Creutzfeldt und Jung 1961).

Im visuellen Cortex ändert sich das Impulsmuster ähnlich, wenn die Narkosetiefe ansteigt oder das Versuchstier schläft (Evarts 1962). Herz und Fuster (1964) beschreiben eine starke Abnahme der mittleren Entladungsrate der A-Neurone des visuellen Cortex und eine Änderung der nicht sequentuellen Intervallhistogramme vom monomodalen zum bimodalen Typ unter Hexobarbital. Hubel und Wiesel (1964, 1965) berichten, dass für Nervenzellen des visuellen Cortex, die eine einfache oder komplexe Feldorganisation aufweisen, die wesentlichen Eigenschaften der rezeptiven Feldorganisation unabhängig bleiben von der Narkosetiefe,

während die mittlere Entladungsrate bei Projektion von verschiedenartigen Lichtreizen auf die Retina mit dem Ansteigen der Narkosetiefe abnimmt (Thiobarbitale). Über den Einfluss der Narkose auf die Entladungen retinaler Neurone ist wenig bekannt.

McIlwain (1964) beschreibt, dass der Peripherieeffekt retinaler Neurone durch die Barbituratnarkose aufgehoben wird. Der Peripherieeffekt ist eine Verstärkung der Exzitabilität neuronaler Einheiten, wenn ein Objekt weit ausserhalb des rezeptiven Feldes mit seiner Organisation aus exzitatorischem Zentrum und inhibitorischem Umfeld bewegt wird. Dieser Peripherieeffekt ist ein Beispiel für eine Disinhibition von ausserhalb des inhibitorischen rezeptiven Feldes retinaler Neurone. J.Brown fand 1965 an Ganglienzellen der Retina eine Änderung der Spontanaktivität von mehr oder weniger zufälligen Entladungen ohne Barbiturat zu gruppierten Entladungen (bursts) bei grösserer Narkosetiefe, die mit einer Frequenz von 12 bis 16 Impulsen pro sec auftraten. Beobachtungen über die Barbituratwirkung auf spontane Entladungen von Fasern des Tractus opticus der Katze stammen von Heiss und Bornschein (1965), Foerster und Grüsser (1967) und Schmidt und Creutzfeldt (1968).

Die Wirkung von Barbituraten auf das Elektroretinogramm (ERG) wurde von verschiedenen Autoren untersucht. Wohlzogen (1956) zeigte an Katzen, dass die ERG-Wellen, die von höheren Lichtintensitäten hervorgerufen wurden, durch die Barbituratnarkose noch verstärkt wurden, während für die ERGs bei geringeren Reizintensitäten ein umgekehrtes Verhalten vorlag. Die Steigung des Verhältnisses von log-Intensität und der Amplitude der ERG-Wellen wurde so steiler mit ansteigender Narkosetiefe (Danis 1956, Noell 1958).

Die Änderung der Charakteristik der ERG-Antwort trat auch bei durchschnittenem Nervus opticus auf. Das bedeutet, dass der Barbiturateffekt unabhängig ist von zentralen Efferenzen, die möglicherweise vom Gehirn zum retinalen Netzwerk laufen.

Arden et al. (1960) fanden an dezerebrierten Katzen ein Abnehmen der Flimmerlichtantwort des ERGs unter Barbituratnarkose, während die Reaktion auf einen einzelnen Blitz zunahm.

Bornschein und Hanitzsch (1966) bewiesen einen Barbituratеffekt auf die ERG-Antwort an der isolierten Retina von Kaninchen und Frosch. Reine Barbitursäure oder Nabarbiturat dagegen hatten keinen Effekt auf das ERG. Die gleichen Autoren stellten auch in Vergleichsstudien mit verschiedenen Barbituraten fest, dass der ERG-Effekt verschiedener Substanzen nicht immer mit ihrer Wirksamkeit als allgemeines Narkotikum parallel ging.

Yonemura et al. (1966) schliesslich fanden bei intravitrealer Applikation von Pentobarbital in das eine Auge von erwachsenen Albinokaninchen, dass geringe Barbituratdosen die a- und b-Welle verstärken, wobei die oszillatorischen Potentiale stark abnehmen. Der Zeitverlauf der b-Welle verlangsamte sich gleichzeitig. Die Depressionsrate von a- und b-Wellen durch Adaptation an 1000 Lux oder repetitive Stimulation akzentuierte sich unter Barbiturat gegenüber dem Kontrollwert. Weiterhin kam es bei Reizung zu einem langsamen positiven Potential, nachdem von höheren Barbituratdosen die a- und b-Wellen unterdrückt waren.

## 5.2. Zusammenhang zwischen Barbituratwirkung und Verteilung von Barbituraten in die verschiedenen Körperkompartimente.

Das Entladungsverhalten von retinalen Neuronen bei unterschiedlicher Narkosetiefe und der zeitliche Verlauf der neuronalen Aktivierung nach aufeinanderfolgenden Pentobarbitalinjektionen hängen nicht nur von der Barbituratwirkung auf die einzelnen Nervenzelle, sondern auch vom Zeitverlauf der Barbituratverteilung in die verschiedenen Körperkompartimente ab. Die Barbituratverteilung ist zunächst eine Funktion des allgemeinen Kreislaufzustandes d.h. von mittlerem Blutdruck, von der Herzfrequenz und dem Herzminutenvolumen abhängig. Diese Faktoren nehmen nicht nur Einfluss auf die Verteilungsgeschwindigkeit von i.v. injiziertem Barbiturat, sondern auch auf die neuronale Aktivität.

Die neuronale Aktivität liess nach, wenn der mittlere arterielle Blutdruck für längere Zeit unter 50 mm Hg absank. Bei einem derartig niedrigen Blutdruck verringerte sich die spontane und reizabhängige Aktivität retinaler Neurone vermutlich auf Grund von retinaler Hypoxie. Ein mittlerer arterieller Blutdruck von 60 - 200 mm Hg dagegen (Normalwerte um 100 mm Hg) beeinflusste die retinale neuronale Aktivität nur wenig oder überhaupt nicht. Dies konnten wir mehrmals an encéphale-isolé-Präparationen beobachten, bei denen der mittlere Blutdruck durch die erste Curareinjektion absank, wobei dann 0,5 mg Noradrenalin zur Kompensation des Blutdruckabfalls langsam injiziert wurden. Stieg der Blutdruck nach Adrenalingabe an, so änderte sich dennoch die Aktivität der retinalen Neurone nur wenig. Fiel der mittlere arterielle Blutdruck unter 30 mm Hg, so wurde die Verteilungs- und Rückverteilungsgeschwindigkeit der Barbiturate nach

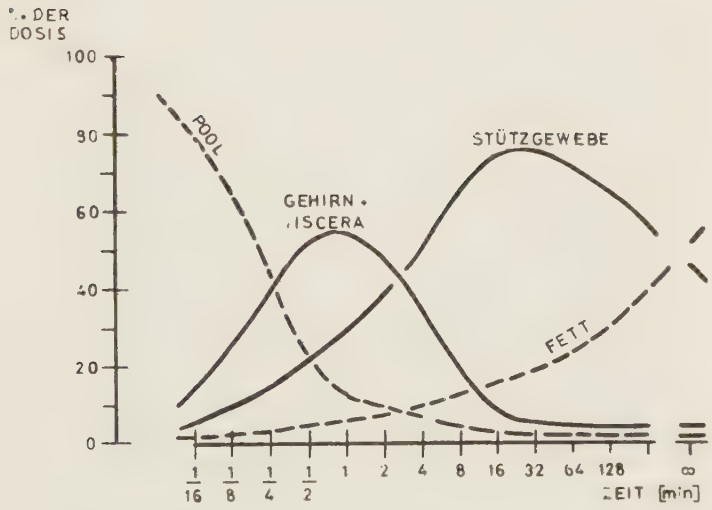



Abb. 25
Umzeichnung nach Price et al. (1960)
Rückverteilung von Thiobarbitalen nach einer einzelnen Injektion im mathematischen Modell.
Unter Pool wird die zirkulierende Blutmenge verstanden.
Man beachte die geometrisch wachsende Zeitachse.

einer einzelnen Injektion beeinflusst. Die Änderung der neuronalen Aktivität nach Injektion von Barbituraten lässt sich durch folgende Annahmen ableiten.

1. Barbiturate steigern die Aktivität retinaler Neurone, wenn der lokale Gewebsspiegel unter dem bei mittlerer Narkosetiefe bestehendem liegt.
2. Steigt der lokale Gewebsspiegel an, reduziert sich die neuronale Aktivität.

Nach der ersten und zweiten Injektion wird in einem Tier ohne Narkose beinahe alles Barbiturat im Gehirn, der Retina und in bestimmten viszeralen Organen auf Grund der hohen Perfusionsrate und auf Grund der höheren Barbituratlöslichkeit in diesen Geweben gesammelt (Price in: Papper and Kitz, 1963). Daher steigt der Barbituratspiegel schnell an und führt zu der initialen Exzitationsperiode. Ein weiteres Ansteigen verursacht dann die Depressionsphase. Abb. 25 zeigt die Rückverteilung von Thiobarbitalen nach einer einzelnen Injektion im mathematischen Modell (Price et al. 1960), das mit den am Menschen durchgeführten Messungen intra operationem gut übereinstimmt. Unter Pool wird die zirkulierende Blutmenge verstanden, in der sich nach einer einzelnen Injektion i.v. näherungsweise augenblicklich ein Konzentrationsgleichgewicht einstellt. Über diesen Pool muss die Rückverteilung in die einzelnen Körperkompartimente erfolgen. Zu beachten ist in der Abb. 25 die geometrisch anwachsende Zeitachse. Die Rückverteilung des Barbiturats beginnt zwischen 50 - 100 sec nach der Injektion. Muskel-, Haut- und Stützgewebe erreichen ihre maximale Sättigung nach 15 - 30 min. Bis das letzte Kompartiment, das Fettgewebe seine maximale Sättigung erreicht, können mehrere Stunden vergehen. Auf Grund dieser Rückverteilung nimmt der Barbituratspiegel in der Retina wieder ab und es kommt zu einem Anstieg der neuronalen Entladungsrate.

Injizierte man Pentobarbitaldosen bis zu 10 mg/kg bei der ersten und zweiten Injektion, so stellte sich nach 250 - 300 sec ein neues Gleichgewicht der neuronalen Aktivität ein, das gewöhnlich über dem der vorausgegangenen Injektion lag. Dieser Befund kann mit der Annahme erklärt werden, dass der Barbituratspiegel innerhalb des Bereichs liegt, in dem der exzitatorische Effekt von Pentobarbital grösser ist als der die Depression verursachende. Auch die sich ändernde Zeitfunktion bei höheren Dosen von intravenös verabreichtem Pentobarbital kann durch die Verteilung des Barbiturats in verschiedene Körperkompartimente, die verschiedene Zeitkonstanten besitzen, und mit der doppelten Wirkung von Barbituraten (Exzitation bei geringen Konzentrationen und Depression bei höheren Konzentrationen) erklärt werden. Die Erholungsfunktion nach einer Injektion nimmt mit zunehmender Narkosetiefe ab. Da durch die ansteigende intravenös verabreichte Barbituratdosis die Rückverteilungsräume langsam gesättigt werden, muss sich ihre Barbiturataufnahme in dem gleichen Masse verringern. Für Zeiträume, die 10 min nach einer Injektion übersteigen, müssen der Stoffwechsel und die Ausscheidung der Metabolite durch die Nieren berücksichtigt werden. Diese Effekte sind in Abb.4, wo auf der Abszisse die Menge injizierten Pentobarbitals über eine Periode von 4 Stunden aufgetragen ist, noch zu veranschlagen. Daher liegen die Gewebskonzentrationen niedriger als die auf der Abszisse angegebenen Werte.

## 5.3. Analyse der neuronalen Reaktion

Nach Kuffler, Fitzhugh und Barlow (1957) und Gerstein und Kiang (1960) kann die Grundaktivität von neuronalen Spontanentladungen besser durch das Intervallhistogramm dargestellt werden als durch die mittlere Entladungsrate.

In unseren Versuchen zeigten die Intervallhistogramme wie auch schon von anderen Autoren beschrieben multimodale Verteilungen. Herz und Fuster (1964) fanden bimodale Verteilungen nach Hexobarbitalgaben an Neuronen des visuellen Cortex. Dabei repräsentierte der erste Gipfel Intragruppenintervalle und der zweite Gipfel Intergruppenintervalle. In tiefer Narkose finden sie wieder unimodale Verteilungen, wobei der erste Gipfel ausgelöscht war. Auch von Heiss und Bornschein (1965) wurden in Opticusfasern bei Daueraktivierung multimodale Verteilungen nach Pentobarbital beschrieben, die auf Doppel-bzw. Mehrfachentladungen zurückgeführt wurden. Aus unseren Befunden ergab sich, dass in den auf eine Injektion von Pentobarbital folgenden Aktivierungsperioden die multimodalen Verteilungseigenschaften betont auftraten, während in tiefer Narkose bei starker Abnahme der mittleren Entladungsrate die bimodale Verteilung unterdrückt wurde. Die Oszillationen der Erwartungsdichtefunktion wurden in der Aktivierungsphase rasch gedämpft (Abb. 6b). Bei höheren Barbituratdosen war sie völlig zufällig. Die Berechnung der Verbundwahrscheinlichkeit, vorgenommen für die 1. bis 20. Ordnung (in Abb.6b ist die Verbundwahrscheinlichkeit 1. Ordnung dargestellt) wies lediglich auf die Bevorzugung von kurzen gekoppelten Intervallen in den Aktivierungsphasen hin. Die in Abb. 7a u.b gezeigten Neurone, die am helladaptierten Tier registriert wurden, haben eine andere Erwartungsdichtefunktion. Ohne Narkose ist sie nur schwach gedämpft und oszilliert regelmässig, während nach den beiden dargestellten Injektionen die Erwartungsdichtefunktion sehr schnell gedämpft ist. In Abb. 7a ist nach der Injektion die initiale Depressionsphase aus Abb. 3b dargestellt. In Abb. 7b hingegen kommt es infolge der bereits erreichten Dosis (40 mg/kg) nur noch zu einer Depression der neuronalen

Entladung mit rascher Dämpfung der Erwartungsdichtefunktion. Es ist ohne weitere Prüfung der sequentiellen Abhängigkeit der neuronalen Entladungen nur schwer möglich, allgemeine Schlüsse aus diesen Erwartungsdichtefunktionen abzuleiten, da die Erwartungsdichtefunktionen retinaler Neurone unter Daueraktivitätsbedingungen schon eine starke Variabilität aufweisen (Rodieck 1967).

Die mittlere reizabhängige Antwort von retinalen Neuronen verhält sich mit zunehmender Narkosetiefe genauso wie die Spontanaktivitäten. Bei geringen Barbituratdosen nimmt die Entladungsrate zu, um bei hohen Dosen wieder abzunehmen, wenn das ganze rezeptive Feld gereizt wird. Allerdings lassen sich weitere Befunde an den Antworten erheben:

1. Die neuronale Entladung wird durch einen Lichtreiz bei off-Zentrum-Neuronen und in Dunkelheit bei on-Zentrum-Neuronen in der Aktivierungsphase nach geringen Barbituratdosen nicht gehemmt (Abb. 13a).
2. Wenn die Antwort auf diffuses Licht bereits unterdrückt wird, lösen Reize, die nur auf das Feldzentrum gerichtet sind, noch eine Impulsantwort aus (Abb. 12 u. 22).

Bei Beleuchtung des ganzen rezeptiven Feldes mit niedriger Leuchtdichte nahm die mittlere Entladungsrate retinaler Neurone mit zunehmender Narkosetiefe stetig ab. Diese Befunde stimmen mit denen von Wohlzogen, Danis, Noell und Yonemura et al., die die Intensitätsfunktion des Elektroretinogramms untersuchten, überein. Bei höheren Reizleuchtdichten fanden wir für on- und off-Zentrum-Neurone ein unterschiedliches Verhalten. Die Entladungsrate nahm bei off-Zentrum-Neuronen in leichter bis mittlerer Narkose zu, während bei on-Zentrum-Neuronen eine Abnahme im gesamten untersuchten Intensitätsbereich beobachtet wurde (Abb. 11). Damit ergibt sich bei off-Zentrum-Neuronen eine stärkere Änderung von k in Gleichung 1

als bei on-Zentrum-Neuronen. Wird neben dem rezeptiven Feldzentrum nur ein Teil der rezeptiven Feldperipherie gereizt und jetzt die Intensitätsfunktion mit zunehmender Narkosetiefe bestimmt, so findet man eine Änderung des Funktionsverlaufs. In leichter Narkose liegt das Maximum der mittleren Entladungsrate bei 1/10 der Leuchtdichte, die notwendig war, um ein Maximum der mittleren Entladungsrate ohne Narkose hervorzurufen. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund liegt in einem unterschiedlichen Zeitverlauf von exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen, die sowohl von der Leuchtdichte des Reizes als auch von der Narkosetiefe beeinflusst werden.

In den Versuchen zum Entladungsverhalten retinaler Neurone nach kurzen Lichtblitzen findet sich für höhere Barbituratdosen eine Verlangsamung der neuronalen Erregungsperiodik neben einer Zunahme der Latenz für die Primärantwort jeweils nach einer Injektion. Daraus lässt sich für mittlere bis tiefe Narkose eine Abnahme der Amplitude der summierten Prozesse an der Ganglienzelle ableiten.

Die Frequenzganguntersuchungen weisen sowohl bei vornarkotisierten Tieren als auch bei encéphale-isolé-Präparationen in leichter Barbituratnarkose und bei niederen Reizfrequenzen eine Zunahme der mittleren Entladungsrate auf. Bei höheren Reizfrequenzen wird dagegen nur eine Abnahme der mittleren Entladungsrate in leichter Barbituratnarkose beobachtet. Diese Befunde sind sehr gut erklärbar, wenn man annimmt, dass der Zeitverlauf des inhibitorischen Prozesses in leichter Narkose verlangsamt ist, weil so bei niederen Reizfrequenzen (bis 5 Hz) der Effekt der Verzögerung des hemmenden Prozesses zu einer Zunahme der mittleren Entladungsrate führen muss.

Die Versuche zur Interaktion von Hemmung und Erregung lassen sich mit denselben Annahmen erklären:

1. Geringe Pentobarbitaldosen verlangsamen den zeitlichen Verlauf des inhibitorischen Prozesses.
2. Höhere Pentobarbitaldosen verringern sowohl die Amplitude des inhibitorischen als auch des exzitatorischen Prozesses.

Unsere Befunde stehen im Gegensatz zu Brown (1965), der feststellte, dass die rezeptive Feldorganisation sich unter Barbituraten nicht wesentlich ändert, bzw. die Änderungen nur quantitativer Art waren. Schmidt und Creutzfeldt (1968) schreiben, dass die Veränderungen der Reaktionen auf Lichtreize nur quantitativer Art waren, so dass in tiefer Narkose im wesentlichen nur phasische Reaktionen zu beobachten waren. Zwar nimmt mit zunehmender Narkosetiefe auch in unseren Versuchen die "steady-state"-Aktivität ab und auch die phasischen Reaktionen in tiefer Narkose konnten bestätigt werden. Wie in dem Beispiel der Abb. 22 bereits gezeigt, ändert sich allerdings auch das Verhältnis von Erregung und Hemmung innerhalb des rezeptiven Feldes, so dass in tiefer Narkose nur noch Antworten auf kleine Lichtpunkte hin auftreten, womit das vorliegende neuronale Netzwerk in ein selektiv auf Kontrastgrenzen reagierendes verwandelt wird.
In leichter Narkose lässt sich eine weitere Änderung des Erregungs- und Hemmungsverhaltens innerhalb des rezeptiven Feldes beobachten. Dies ist in Abb. 13b dargestellt. Die PST-Histogramme zeigen ohne Narkose die für ein off-Zentrum-Neuron typische Crescendoantwort. In den auf die erste und zweite Injektion folgenden Aktivierungsperioden ist dies nicht der Fall, sondern vielmehr hat man den Eindruck, als ob das Neuron plötzlich wie ein on-Zentrum-Neuron reagiert.

Obwohl es nur schwer möglich ist, Befunde, die an anderen Systemen wie z.B. an autonomen Ganglien und an monosynaptischen Reflexwegen des Rückenmarks der Katze, an

Herzmuskelstreifen des Kaninchens oder am Nerv-Muskel-Präparat vom Frosch gewonnen wurden, auf den retinalen Anteil des visuellen Systems zu übertragen, beabsichtigen wir dennoch die dort gewonnenen Daten zu berücksichtigen, um unsere Hypothese des Angriffspunkts der Barbituratwirkung an der Nervenzelle vorzutragen. Aus den vorher referierten Befunden lassen sich folgende Feststellungen ableiten:

1. Amylobarbitone wirkt an der Synapse von autonomen Ganglien.
2. Die durch Acetylcholin am Sartorius-Nerv-Muskel-Präparat verursachte Depolarisation wird durch Pentobarbital verringert.
3. Der letzte Anteil der Repolarisationsphase von Aktionspotentialen vom Herzmuskel wird durch Pentobarbital verzögert.
4. Das Ruhemembranpotential von 1. - 3. bleibt unter den in unseren Versuchen benutzten Barbituratdosen unverändert.
5. Zunahme der präsynaptischen Hemmung und parallellaufenden Verlängerung der Dorsal-Root-Potentials am monosynaptischen Reflexweg unter Pentobarbital.
6. Abnahme der EPSPs nach Thiamylal-Injektion gemessen an $\alpha$-Motoneuronen.

Alle diese Befunde weisen auf die Synapse bzw. die subsynaptische Membran als Angriffspunkt für Barbiturate. Nimmt man für retinale Neurone an, dass der Zeitverlauf des hemmenden Prozesses durch geringe Barbituratdosen verzögert wird, so lässt sich diese Annahme dadurch erklären, dass entweder die hemmenden Synapsen bei geringen Barbituratdosen von der stereochemischen Wirkung der Barbituratdosen an der subsynaptischen Membran stärker beeinflusst werden, oder dass der Ausbreitungsweg des hemmenden Prozesses, der vermutlich über mehr Synapsen

läuft (Brown and Major 1966, Dowling 1969) als der erregende, zu einer Verzögerung des Einlaufens der Hemmung und zu einer Verringerung der Hemmung an der Ganglienzelle führt. Damit kann es bei geringen Barbituratdosen zu einer Erhöhung der mittleren Entladungsrate kommen. Das Auftreten von bursts in der Aktivierungsphase macht das Letztere wahrscheinlicher, da durch zwei Eingangsimpulsfolgen nach Integration eine burst-artige Ergebnisimpulsfolge entstehen kann (Becker 1967)

Nach Bishop et al. (1964), die an geniculären Neuronen die Intervallverteilungseigenschaften untersuchten, ist eine zeitliche Koppelung der Eingangsimpulsfolgen, um multimodale Intervallverteilungen zu erhalten, nicht notwendig, sondern nur eine zufällige Verteilung. Eine Hemmung des inhibitorischen Prozesses in der Aktivierungsphase würde unsere Befunde gut erklären, da in der Aktivierungsphase die multimodalen Verteilungseigenschaften der Intervalle betont auftreten.

Eine zweite Möglichkeit für die Limitierung von hohen Entladungsraten, die zu bursts führt, liegt in der Erschöpfung der metabolischen Membranprozesse mit einer nachfolgenden Refraktärphase, auf die jedoch hier nicht eingegangen werden kann.

Bezüglich der allgemeinen Narkosetheorie kann festgestellt werden, dass Barbiturate sowohl auf das das Wachbewusstsein steuernde Zentrum, die Formatio reticularis, einwirken, dass aber die in der Aethernarkose beobachteten Stadien bzw. deren Korrelate bereits an peripher verknüpften Nervenzellschaltungen auftreten. Das bedeutet, dass nicht ein bestimmtes Zentrum für den Narkoseeffekt verantwortlich gemacht werden kann, sondern dass die Interaktionsbeeinflussung von exzitatorischem und inhibitorischem Prozess einschliesslich ihrer räumlichen und zeitlichen Funktionen durch Barbiturate zu eben diesen Veränderungen an der einzelnen Ganglienzelle führt.

## 6. Zusammenfassung

1. Es werden Mikroelektrodenuntersuchungen von retinalen Neuronen an vornarkotisierten Katzen sowie an encéphale-isolé-Präparationen und cerveau-isolé-Präparationen beschrieben. Dabei wurde der Einfluss von Pentobarbital und in drei Versuchen von Thiobarbital auf die Entladungsmuster der Neurone unter verschiedenen Reizbedingungen untersucht.
2. Die mittlere Entladungsrate nahm bei Spontanaktivitätsuntersuchungen sowie bei mit Reizen unterschiedlicher räumlicher und zeitlicher Charakteristik durchgeführten Versuchen mit geringen Pentobarbitaldosen (bis zu 20 mg/kg) zu. Bei höheren Konzentrationen nahm die mittlere Entladungsrate wieder ab. Die multimodalen Verteilungsformen von Intervallhistogrammen traten in den mit geringen Barbituratdosen verbundenen Aktivierungsphasen betont auf.
3. Die Intensitätsfunktion hatte bei hohen Leuchtdichten unter Barbiturateinfluss für on- und off-Zentrum-Neurone ein unterschiedliches Verhalten.
4. Die neuronale Reaktion auf diffuse Beleuchtung war in mittlerer Narkosetiefe eher unterdrückt als die Reaktion auf kleine Lichtpunkte. Die Qualität der von einem sinusförmigen Reiz verursachten neuronalen Entladung änderte sich mit zunehmender Narkosetiefe.
5. Die obere Grenzfrequenz der Frequenzgänge wird durch Barbiturat in Richtung auf langsame Frequenzen verschoben.
6. Die Interaktion von Erregung und Hemmung wird so beeinflusst, dass in mittlerer bis tiefer Narkose nur noch Antworten auf kleine Lichtpunkte erfolgen. Das bedeutet, dass die rezeptive Feldstruktur durch Barbiturate einen Umbau erfährt.

7. Die Erregungsperiodik der Neurone bei Antworten auf kurze Lichtblitze ist unter Barbiturat verlangsamt und hört in tiefer Narkose ganz auf.
8. Es wird gezeigt, dass das Entladungsverhalten retinaler Neurone eine Funktion der injizierten Barbituratmenge ist. Diese wiederum unterliegt einer Verteilung in die verschiedenen Körperkompartimente.
9. Es wird versucht, den Angriffspunkt der Barbiturate zu lokalisieren. Die Annahme, dass kleine Barbituratdosen den zeitlichen Verlauf des inhibitorischen Prozesses verlangsamen, stimmt gut mit den experimentellen Daten überein. Daraus wird abgeleitet, dass ein Angreifen an der subsynaptischen Membran wahrscheinlich ist.

## 7. Literaturverzeichnis

1. ARDEN, G., R.GRANIT and F.PONTE
Phase of Suppression Following each Retinal b-Wave in Flicker.
J. Neurophysiol. 23, 305 - 314, 1960

2. ARDUINI, A. and A. CAVAGGIONI
Transmission of Tonic Activity through Lateral Geniculate Body and Visual Cortex
Arch. Ital.Biol. 103, 652 - 67, 1965

3. BAUMGARTNER, G.
Kontrastlichteffekte an retinalen Ganglienzellen.
In Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems R. Jung und H. Kornhuber Hrsg. Springer, Berlin 1961

4. BAUMGARTNER, G.
Die Neurophysiologie des simultanen Helligkeitskontrastes. Reziproke Reaktion antagonistischer Neuronengruppen des visuellen Systems.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 489 - 510, 1962

5. BAUMGARTNER, G.
Neuronale Mechanismen des Kontrast- und Bewegungssehens.
Ber. Ophtalm. Ges. 66, 112 - 25, 1964

6. BECKER, D.
Statistisch schwankende Impulsfolgen und ihre Überlagerung.
In Fortschritte der Kybernetik (W.Kroebel Hrsg.)
Oldenburg, München-Wien 1967, 196 - 208

7. BISHOP, P.O., W.R.LEVICK and W.O.WILLIAMS
Statistical Analysis of the Dark Discharge of the LGN-Neurones.
J.Physiol. 170, 598 - 612, 1964

8. BORNSCHEIN, H.,R.HANITZSCH und A.V.LÜTZOW
Der Nachweis des Barbiturateffektes an der isolierten Warmblütlernetzhaut.
Experientia, 22, 98 (1966)

9. BRAZIER, M.A.B. in Root, W.S. and F.G.Hofmann (Edts)
Physiological Pharmacology Vol. I p.219 - 238,
New York, 1963

10. BREMER, F.
Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil.
C.r.soc.biol. (Paris) 122, 460 - 463, 1936

11. BREMER, F.
Activité électrique du cortex cérébral dans les états
de sommeil et du veille chez le chat.
C.r.soc.biol. (Paris) 122, 464 - 467, 1936

12. BROWN, B.E. and MAJOR, D.
Cat Retinal Ganglion Cell Dendritic Fields.
Exp. Neurol. 15, 70 - 78, 1966

13. BROWN, J.E. and ROJAS, J.A.
Rat Retinal Ganglion Cells: Receptive Field
Organisation and Maintained activity.
J.Neurophysiol. 28, 1073 - 1090, 1965

14. BUNKER, J.P. and VANDAM, L.D.
Effects of Anesthesia on Metabolism and Cellular
Functions.
Pharmacological Reviews 17, 183 - 263, 1965

15. BURGEN, A.S.V.
Anaesthetics and Cell Membranes.
Naunyn-Schmiedeberg Arch.Pharmak.Exp.Path. 259, p.149, 1968

16. CHANCE, B. and HOLLUNGER, G.
Inhibition of Electron and Energy Transfer in Mitochondria.
I.Effects of Amytal, Thiopental, Rotenone, Progesterone
and Methyleneglycol.
J.biol.Chem. 238, 418 - 431, 1963

17. CREPPER, D.R. and W.K.NOELL
Retinal Excitation and Inhibition from Direct Electrical
Stimulation.
J.Neurophysiol. 26, 924 - 947, 1963

18. CREUTZFELDT, O and R.JUNG
Neuronal Discharge in the Cat's Motor Cortex During
Sleep and Arousal.
In Ciba Foundation Symposium: The Nature of Sleep.
Churchill, London 1961

19. DANIEL, E.E. et al.
The Mechanism of the Effects of Sodium Pentobarbital and Norepinephrine on Isolated Cardiac Muscle.
Arch.int., Pharmacodyn. Thér. 138, 276 - 301, 1962

20. DANIS, P.
Modifications de l'Electroretinogramme du rat produites par l'injections intraarterielle proche de potassium, de veratrine et de narcotiques.
J.Physiol. Path.gen. 48, 479 - 483, 1956

21. DOWLING, J.E. and B.B.BOYCOTT
In The Retina (Edts. Straatsma, Hall, Allen, Crescitelli)
UCLA-Forum in Medical Sciences 8, Berkeley 1969

22. ECCLES, J.C.
Physiology of Synapses
Springer Berlin 1964

23. ECCLES, J.C., R.SCHMIDT and W.D.WILLIS
Pharmacology of Presynaptic Inhibition.
J.Physiol. 168, 500 - 530, 1963

24. ENROTH, Ch.
The Mechanisms of Flicker and Fusion Studied on Single Retinal Elements in the Dark Adapted Eye of the Cat.
Acta physiol. scand. 27, Suppl.100, 1 - 67, 1952

25. EVARTS, E.V.
Activity of Neurons in Visual Cortex of the Cat During Sleep with low Voltage fast EEG Activity.
J. Neurophysiol. 25, 812 pp, 1962

26. EXLEY, K.A.
Depression of Autonomic Ganglia by Barbiturates.
Br.J.Pharmac. Chemotherap. 9, 170 - 81, 1954

27. FOERSTER, M. und O.-J.GRÜSSER
Der Einfluss der Narkosetiefe auf die Entladungsmuster retinaler Neurone.
Pflüger Arch.ges.Physiol. 297,R 53 - 54, 1967

28. GAEDT, Ch.
Die Abhängigkeit der Kontrastaktivierung retinaler Neurone von der Frequenz des Reizlichtes.
Med.Dissertation F.U. Berlin 1968

29. GERSTEIN, G.L. and N.Y.S.KIANG
An Approach to the Quantitative Analysis of Electrophysiological Data from Single Neurons.
Biophys. J. 1, 15 - 28, 1960

30. GOODMAN, L.S. and A.GILMAN, Ed.
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
The Macmillan Comp., New York 1965

31. GRANIT, R.
Stimulus Intensity in Relation to Excitation and Pre- and Postexcitatory Inhibition in Isolated Elements of Mammalian Retina.
J. Physiol., 103, 103 - 118, 1944

32. GRÜSSER, O.-J.
Die Intensitätsfunktion retinaler Neurone der Katze.
Pflügers Arch., 307, p. 143, 1969

33. GRÜSSER, O.-J. und U.GRÜSSER-CORNEHLS
Periodische Aktivierungsphasen visueller Neurone nach kurzen Lichtreizen verschiedener Dauer.
Pflügers Arch., 275, 292 - 311, 1962

34. GRÜSSER, O.-J. und H.KAPP
Reaktionen retinaler Neurone nach Lichtblitzen.
II.Doppelblitze mit wechselndem Blitzintervall.
Pflügers Arch., 266, 111 - 129, 1958

35. GRÜSSER, O.-J. und RABELO, C.
Reaktionen retinaler Neurone nach Lichtblitzen.
Pflügers Arch. ges.Physiol. 265, 501 - 525, 1958

36. GRÜSSER, O.-J. und O.CRETZFELDT
Eine neurophysiologische Grundlage des Brücke-Bartley-Effekts.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 263, 668 - 81, 1957

37. HEISS, W.D. und BORNSCHEIN, H.
Die Impulsverteilung der Daueraktivität von Einzelfasern des N. Opticus.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286, 1 - 18, 1965

38. HERZ, A. und FUSTER, J.
Über die Wirkung von Barbituraten und Amphetamin auf die Entladungstätigkeit corticaler Neurone.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 249, 146 - 161, 1964

39. HUBEL, D.H.
Tungsten Microelectrodes for Recording from Single Units.
Science 125, 549 - 50, 1957

40. HUBEL, H.D. and WIESEL, T.N.
Integrative Action in the Cat's Lateral Geniculate Body.
J.Physiol. 155, 385 - 398, 1964

41. HUBEL, D.H. and T.N.WIESEL
Receptive Fields and Functional Architecture in two non Striate Visual Areas (18 and 19) in the Cat.
J.NeurophysioL. 28, 229 - 289, 1965

42. KUFFLER, S.W.
Discharge Patterns and Functional Organization of Mammalian Retina.
J. Neurophysiol. 16, 37 - 68, 1953

43. KUFFLER, S.W., R.FITZHUGH and H.B.BARLOW
Maintained Activity in the Cat's Retina in Light and in Darkness.
J. gen. Physiol., 40, 683 - 702, 1957

44. LI, C.H. and JASPER, H.
Microelectrode Studies of the Electrical Activity of the Cerebral Cortex in the Cat.
J. Physiol. 121, 117 - 140, 1953

45. LØYNING, Y.
Effects of Barbiturates and Lack of Oxygen on the Monosynaptic Reflex Pathway of the Cat Spinal Cord.
In Studies in Physiology (Ed.D.R. Curtis, E.K.McIntyre)
Springer Verlag Berlin 1965

46. McILWAIN, J.T.
Receptive Fields of Optic Tract Axons and Lateral Geniculate Cells. Peripheral Extent and Barbiturate Sensibility.
J. Neurophysiol. 27, 1154 - 1173, 1964

47. MORUZZI, G. and H.W.MAGOUN
Brainstem Reticular Formation and Activation of the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1, 455 - 473, 1949

48. NOELL, W.K.
Differentiation, Metabolic Organization and Viability of the Visual Cell.
A.M.A.Arch. Ophtal. 60, 702 - 733, 1958

49. PAPPER, E.M. and KITZ, R.J. (Editors)
Uptake and Distribution of Anesthetic Agents.
McGraw-Hill New York, 1963

50. PAULING, L.
A Molecular Theory of General Anesthesia.
Science 134, 15 - 21, 1961

51. PRICE, H.L., P.J.KOVNAT, J.N.SAFER and M.L.PRICE
The Uptake of Thiopental by Body Tissues and its Relation to the Duration of Narcosis.
Clin. Pharmac. Therap. 1, 16 - 22, 1960

52. RACKENSPERGER, W. und O.-J.GRÜSSER
Sinuslichtreizung der rezeptiven Felder einzelner Retina-Neurone.
Experientia (Basel), 22, 192 ff, 1966

53. REIDEMEISTER, Ch. und O.-J.GRÜSSER
Flimmerlichtuntersuchungen an der Katzenretina.
Z. Biol., 111, 241 - 270, 1959

54. RODIECK, R.W.
Maintained Activity of Cat Retinal Ganglion Cells.
J. Neurophysiol. 30, 1043 - 1071, 1967

55. SCHLAG, J.
A Study of the Action of Nembutal on Diencephalic and Mesencephalic unit-activity.
Arch.int. Physiol. 64, 470 ff, 1956

56. SCHMIDT, R. und O.D. CREUTZFELDT
Veränderung von Spontanaktivität und Reizantwort retinaler und geniculärer Neurone der Katze bei fraktionierter Injektion von Pentobarbital-Na (Nembutal).
Pflügers Arch.ges.Physiol. 300, 129 - 147, 1968

57. THESLEFF, S.
The Effect of Anesthetic Agents on Sceletal Muscle Membrane.
Acta physiol. Scand. 37, 335 - 349, 1956

58. VERZEANO, M. and J. CALMA
Unit Activity in Spindle Bursts.
J. Neurophysiol. 17, 417 ff, 1954

59. VERZEANO, M., R.NAQUET and E.E.KING
Action of Barbiturates and Convulsants on Unit Activity of Diffusely Projecting Nuclei of Thalamus.
J. Neurophysiol. 18, 502 - 512, 1955

60. WHITLOCK, D.G., A.ARDUINI and G.MORUZZI
Microelectrode Analysis of Pyramidal System During Transition from Sleep to Wakefulness.
J. Neurophysiol. 16, 441 - 429, 1953

61. WOHLZOGEN, F.X.
Beeinflussung des Säuger-ERG durch zentralnervös wirksame Substanzen.
Z. Biol. 108, 217 - 233, 1956

62. YONEMURA, D., K.KAWASAKI and Y.TSUCHIDA
Differential Vulnerability of the ERG Components to Pentobarbital.
Proc. of the 4th ISCERG Symp. (JJO Vol.10 Supplement,Tokyo 1966) pp. 155 - 166.

# L e b e n s l a u f

Am 15.12.1943 wurde ich Michael Heinrich Foerster als zweiter Sohn des damaligen Pfarrers Heinrich Foerster und seiner Ehefrau Christa geb. Siegert in Windsbach/Mfr. geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule, des Gymnasiums Windsbach, des Eberhard-Ludwig-Gymnasiums Stuttgart und des Goethe-Gymnasiums Berlin-Wilmersdorf bestand ich am 6.3.1963 das Abitur. Vom WS 1963/64 ab studierte ich nach einem Semester Studium generale in Tübingen an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im April 1966 ab und arbeitete ab November 1966 in der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts als Doktorand. Im Studienjahr 1967/68 folgten Studien an der Medical School der University of Miami/Fla. in Verbindung mit der Mitarbeit am Aufbau eines neurophysiologischen Labors an der dortigen Augenklinik. Seit WS 68/69 wieder an der FU Berlin beendete ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung am 13.8.1969. Danach Tätigkeit als Medizinalassistent an der Inneren Klinik des städt. Wenckebach-Krankenhauses, der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Berliner Vollzugsanstalten und im Physiologischen Institut II neurophysiologische Abteilung, wo ich seit 1.1o.197o als Assistent tätig bin.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885